

534,423

Rec'd PCT 10 MAY 2005

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年6月17日 (17.06.2004)

PCT

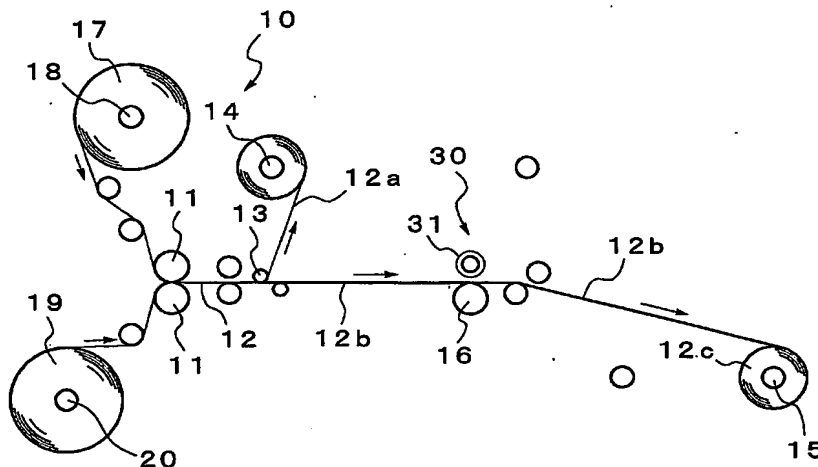
(10) 国際公開番号  
WO 2004/050008 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61J 3/00, LTD.) [JP/JP]; 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4丁目2番10号 Tokyo (JP).  
A61K 9/20, A23P 1/10, B29D 31/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015338 (72) 発明者; および
- (22) 国際出願日: 2003年12月1日 (01.12.2003) (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 林 保雄 (HAYASHI, Yasuo) [JP/JP]; 〒939-0351 富山県射水郡小杉町戸破32番地の7 救急薬品工業株式会社 富山工場内 Toyama (JP). 矢野 和也 (YANO, Kazuya) [JP/JP]; 〒939-0351 富山県射水郡小杉町戸破32番地の7 救急薬品工業株式会社 富山工場内 Toyama (JP). 粟村 努 (AWAMURA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒939-0351 富山県射水郡小杉町戸破32番地の7 救急薬品工業株式会社 富山工場内 Toyama (JP). 摺出寺 一喜 (SUDEJI, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒939-0351 富山県射水郡小杉町戸破32番地の7 救急薬品工業株式会社 富山工場内 Toyama (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-349908 2002年12月2日 (02.12.2002) JP  
特願2003-315503 2003年9月8日 (08.09.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 救急薬品工業株式会社 (KYUKYU PHARMACEUTICAL CO.,

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING EDIBLE ORALLY ADMINISTERED AGENT OF LAMINATE FILM FORM AND COMPRESSION BONDING APPARATUS

(54) 発明の名称: 積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法およびその圧着装置



(57) Abstract: Two resin films each provided with an edible orally administered agent layer are joined together so that the administered agent layers face each other, drawn into interstice between a pair of press rolls whereby the resin films at back sides are pressurized so as to effect bonding of the administered agent layers, and conveyed forward in the direction nearly conforming to the tangent direction at the pressurization zone of press rolls. By means of stripping rolls disposed along the conveyance direction, only one of the two resin films having the mutually bonded plural administered agent layers interposed therebetween is drawn in a direction different from the conveyance direction while the other resin film retaining the plural administered agent layers is continuously conveyed in the conveyance direction. Thus, only one of the two resin films joined together is detached. The obtained compression bonding product, i.e., edible orally administered agent of laminate film form can be punched into given shapes.

(57) 要約: 可食性口腔内投与剤層がそれぞれ形成された2枚の樹脂フィルム同士を、投与剤層が互いに対向するように重ね合わせて一対の押圧ロールに引き込み各樹脂フィルム裏面から加圧して各投与剤層を密着

[続葉有]



WO 2004/050008 A1



(74) 代理人: 清水 千春 (SHIMIZU, Chiharu); 〒104-0061  
東京都中央区銀座8丁目1番13号中銀・城山  
ビル4階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS,  
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特  
許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッ  
パ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

させ、押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させる。この搬送方向に設けた剥離ロールによ  
り、密着した複数投与剤層を挟む2枚の樹脂フィルムのうち的一方のみを搬送方向と異なる方向に引き込むととも  
に、複数投与剤層を保持したもう一方の樹脂フィルムを搬送方向に搬送し続ける。これにより、重ね合わせた2枚  
の樹脂フィルムのうち的一方のみを剥離する。得られた圧着製品である積層フィルム状可食性口腔内投与剤は、所  
定形状に打ち抜くことができる。

## 明 細 書

### 積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法およびその圧着装置

#### 技 術 分 野

本発明は、医薬品、医薬部外品、化粧品、食品等のうちの可食性の口腔内投与物の極めて薄い層が積層された多層構造を有する積層フィルム状可食性口腔内投与剤の新規かつ改良された製造方法、およびこの製造方法に用いる積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置に関する。

具体的には、食品および食品添加物として認められている物質及び／又は経口投与が認められている医薬品および医薬品添加物のみからなり、例えば上顎や歯茎の粘膜や鼻腔粘膜等の口腔内における経粘膜貼付剤、口腔内の患部に貼付して治療・保護を行う口腔内疾患予防貼付剤、口腔内治療貼付剤、口臭予防貼付剤、口臭防止貼付剤、および口腔内において溶解し主に消化管で吸収させる経口投与用の医薬製剤、さらには消臭作用や健康維持効果等の作用を有する医薬部外品、食品等の口腔内投与物において、極めて薄い層が積層された多層構造を有する積層フィルム状の可食性口腔内投与剤を生産性よく製造するための新規かつ改良された製造方法、およびこの製造方法に用いる積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置に関する。

#### 背 景 技 術

医薬品、医薬部外品、化粧品、食品等の可食性口腔内投与物をシート状あるいはフィルム状にして口腔内投与剤化する技術は、従来から種々提案されている。なお、本明細書においては、フィルム状やシート状等の薄い層状を総称する用語として「フィルム状」という用語を使用している。

例えば特許 2 5 5 9 3 0 1 号公報には、フィルム形成剤、ゲル形成剤、活性物質、不活性フィラー、極性溶媒を混合した口腔内投与剤調製液を、塗布装置によってシリコーン化紙の上に拡げ、80℃で10～15分間乾燥して、シート状口腔内投与剤を製造することが記載されているが、口腔内投与剤層が多層に積層さ

れた構造ではない。

特表 2001-504106 号公報には、口腔内投与剤調製液を適当な担体材料の上に被覆し、乾燥させた後、得られたフィルム状の口腔内投与剤を担体材料から剥がしてフィルム口腔内投与剤を製造することが記載されており、担体材料としては非シリコン化ポリエチレンテレフタレートフィルム、非シリコン化クラフト紙、ポリエチレン含浸クラフト紙、または非シリコンポリエチレンフィルムが使用できること、被覆技術としてはナイフ・オーバー・ロール・コーティングヘッドを用いるのが好ましいことが開示されている。しかし、口腔内投与剤層が多層に積層された構造のフィルム口腔内投与剤を製造することについては教示されていない。

WO 98/56266 号公報および特開 2002-191343 号公報には、仕切板で仕切られたホッパーに種類や配合の異なる可食性素材をそれぞれ投入し、ホッパー下の第 1 次圧延ロールで帯状の第 1 次圧延シートを複数形成し、それを搬送過程でシートの長手方向と垂直な方向に一定間隔を保持して重ね合わせて、第 2 次ロールで圧延接着することによって多層体構造の食品を製造する食品装置が記載されている。しかし、この装置は、圧延可塑性を有するクッキー生地、パイ生地、クラッカー生地といった厚手の多層シートを形成するもので、厚さ数百  $\mu\text{m}$  ~ 数十  $\mu\text{m}$  の極めて薄い複数層の可食性素材を圧着して全体の厚さが数千  $\mu\text{m}$  ~ 数十  $\mu\text{m}$  程度の薄い多層体構造を形成する食品等の可食性口腔内投与剤を製造できるものではない。

数千  $\mu\text{m}$  ~ 数十  $\mu\text{m}$  の厚さのフィルム状可食性多層構造を得るものに係わる特許文献として次のものがある。

例えば特表 2001-506640 号公報には、口腔粘膜部にブプレノルフィンを投与するためのシート状又はテープ状の口腔内投与剤が記載されており、ブプレノルフィンを含む口腔内投与剤層調製液を塗布した複数のシート状又はテープ状材料を多層材料を形成するように組み合わせて多層とする製造方法が記載されているが、具体的な多層構造の製造方法および多層構造を得るための具体的な製造装置については一切教示されていない。

しかも、上記した特表 2001-506640 号公報には、口腔内投与剤層調

製液をテープ、シートまたはフォイルに塗布して乾燥させたものを、そのまま投薬単位または複数投薬単位に切断または穴開けによって分離しているので、口腔内に投与する際にその切断物からテープ、シートまたはフォイルを剥がすのが面倒であり、またテープ、シート、フォイル等の口腔内で違和感を持つ素材を剥がさずに使用する場合には、おのずと使用する用途も限定され、さらに、可食性でない素材の場合にはその用途は一層限定されてしまう。

特開平 9-235220 号公報には、薬物含有層と非接着層と接着層からなる多層構造のフィルム状口腔内投与剤が記載されている。またその製造方法としては、ポリ四フッ化エチレン（登録商標：テフロン）製シャーレ上で、口腔内投与剤層調製液の塗布または噴霧と、塗布または噴霧した口腔内投与剤層調製液の乾燥を行った後にシャーレより剥離する操作を繰り返し行って、所要の多層構造を有するフィルム状口腔内投与剤を得る方法が実施例に開示されているが、かような製造方法は、実験室規模では使用できるが工業的には採用し得ない方法である。しかも多層にするために、形成した口腔内投与剤層の上に別な口腔内投与剤層調製液を手で塗布または噴霧する場合には、調製液を量的に正確に塗布または噴霧することが困難で、薬剤成分等の正確な量が制御できず、得られた多層フィルム状口腔内投与剤は、医薬製剤に要求される量的精度を満たすことはできない。また、製造装置については一切教示されていない。

本願と同一出願人により特許出願された特開 2001-288074 号公報には、コーティング層（a）、薬物層 I（b）、薬物層 II（c）の 3 種の層を、a、b、c、b、a の順に積層してなるフィルム状トローチ剤（可食性口腔内投与剤）が提案されている。このフィルム状トローチ剤の製造方法としては、各可食性口腔内投与剤層調製液のポリエステル剥離フィルム上への展延乾燥を繰り返すことにより、所望の多層積層構造を形成する方法が記載されている。

本願と同一出願人による上記特開 2001-288074 号公報に記載の多層積層構造のフィルム状可食性口腔内投与剤を製造するに際しては、出願人は図 1 に図示したような、連続的に移動している樹脂フィルムの上に、可食性口腔内投与剤層調製液を連続的に塗布乾燥する塗工装置 200 を採用している。この塗工装置 200 は、樹脂フィルム巻き出し軸 201 にセットした樹脂フィルム 202

を、ガイドロール203とドクターロール204の間を通して乾燥炉205内に導き、樹脂フィルム巻き取り軸206で巻き取ることにより、樹脂フィルム202を連続的に移動させる。この間に、可食性口腔内投与剤層調製液供給用ダム部207に供給した可食性口腔内投与剤層調製液208が樹脂フィルム上に塗布され、この際、ガイドロール203上の樹脂フィルム202とドクターロール204とのクリアランスを所定寸法に調整することにより所定の塗布量とすることができる（部分拡大図参照）。かくして形成された樹脂フィルム202上の塗布層208aは、乾燥炉205を通過することにより、熱風吹き出し装置209から均一に吹き出された熱風により乾燥され、可食性口腔内投与剤層が形成された樹脂フィルム210が巻き取り軸206にロール状に巻き取られる。

次いで、この巻き取り軸206にロール状に巻き取った口腔内投与剤層形成樹脂フィルム210を、再度巻き出し軸201に取り付け、同じ組成または異なる組成の可食性口腔内投与剤層調製液208をダム部207に供給して再び塗布と乾燥を施し、巻き取り軸206に巻き取ることにより、二層の可食性口腔内投与剤層が積層形成された樹脂フィルムを製造することができ、かような塗布と乾燥を繰り返し行うことによって、所要の多層構造を有するフィルム状可食性口腔内投与剤を、上記した従来方法より良好な生産性で製造することができる。

しかしながら、図1に図示したような塗工方法を採用しても、上記従来方法と同様に、塗布と乾燥を繰り返し行って多層構造を有するフィルム状可食性口腔内投与剤を製造する場合には、可食性口腔内投与剤層調製液208の塗布量の正確な制御が困難となり、医薬製剤に要求される量的精度を満たすことはできないことが判明した。

すなわち、一回目の塗布は、ドクターロール204と樹脂フィルム202のクリアランスを所定寸法にすることにより所定の塗布量を正確に制御できる。しかし、一回目の塗布後の乾燥工程によって形成される乾燥可食性口腔内投与剤層の厚さが、乾燥工程の微細な条件変動やその日の気温、湿度等の外乱によって変動する。その結果、二回目の塗布においては、ドクターロール204と樹脂フィルム202のクリアランス寸法をいくら正確にしても、実際に可食性口腔内投与剤層調製液208が塗布される厚さは、一回目に形成された乾燥可食性口腔内投与

剤層の上面とドクターロール 204 との間隙となるため、二回目の可食性口腔内投与剤層の塗布厚は一回目の可食性口腔内投与剤層塗布厚の変動によってさらに変動することになる。一回目に塗布した可食性口腔内投与剤層 208a の乾燥工程後の厚さの変動を測定するのは非常に困難である。

かような可食性口腔内投与剤層調製液の塗布量の不正確さは、塗布・乾燥の回数が増せば増すほど増大する傾向にある。しかも、この塗布・乾燥の回数が増せば増すほど、乾燥にかかる時間が長くなり、二回目の可食性口腔内投与剤層の乾燥には一回目の 1.5 倍の時間がかかり、三回目には 2 倍の時間がかかる。

かかる状況において、出願人は、複数の薄い層を積層してなる多層構造のフィルム状可食性口腔内投与剤を得るために、可食性口腔内投与剤層調製液を樹脂フィルムの表面上に展延して乾燥することにより所定厚さの可食性口腔内投与剤層を形成した樹脂フィルムを製造し、これらの樹脂フィルム同士を、可食性口腔内投与剤層が互いに対向するように重ね合わせた状態で各樹脂フィルムの裏面から加圧して可食性口腔内投与剤層を圧着させ、相互に密着させた可食性口腔内投与剤層を挟む 2 枚の樹脂フィルムの一方を剥ぎ取ることを試みた。

すると、複数層を積層させた多層構造の可食性口腔内投与剤は、それだけで自立してフィルムを形成できる程度の強度を持っているので、剥ぎ取った樹脂フィルムの方に可食性口腔内投与剤層が付着してしまい、意図した他方の樹脂フィルムの方に可食性口腔内投与剤層を保持できなくなるという事態が生ずることがあった。

さらに、複数層を積層させた多層構造のフィルム状可食性口腔内投与剤を所定の形状に製剤化するには、樹脂フィルム表面上に多層の可食性口腔内投与剤層を形成する際の塗工、乾燥および圧着の繰り返し工程はできるだけ幅広の樹脂フィルムを用いて行い、これを所定の細幅に切り分けた後に、所定の形状に打ち抜く製剤化工程に供給するのが効率的である。しかし、表面上に可食性口腔内投与剤層を保持した幅広の樹脂フィルムをむやみに細幅に切り分けると、樹脂フィルムに保持された可食性口腔内投与剤層に歪み、シワ、亀裂等が生じるといった問題がある。

## 発 明 の 開 示

そこで本発明は、前記問題点に鑑みてなされたものであって、この発明の第1の目的は、多層構造を有するフィルム状可食性口腔内投与剤を製造するに際しても、医薬製剤等に要求される量的精度を満たすことができ、しかも乾燥工程等にも時間的制約が生ずることのない、生産性に優れた、極めて薄い層が積層された多層構造を有する積層フィルム状の可食性口腔内投与剤の新規かつ改良された製造方法を提供することにある。

さらに、この発明の第2の目的は、厚さ数百 $\mu\text{m}$ ～数十 $\mu\text{m}$ の極めて薄い複数層を圧着して全体の厚さが数千 $\mu\text{m}$ ～数十 $\mu\text{m}$ 程度の薄い多層体構造を形成するに際して、圧着させた可食性口腔内投与剤層を挟む2枚の樹脂フィルムの一方のみ剥離し、意図した他方（もう一方）の樹脂フィルム上に可食性口腔内投与剤層を確実に保持させることができる、積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法および圧着装置を提供することを目的とする。

さらにこの発明の第3の目的は、可食性口腔内投与剤層を保持した幅広の樹脂フィルムを製剤化工程へ供給するに際して細幅に切り分ける場合に、樹脂フィルムに保持された可食性口腔内投与剤層に歪み、シワ、亀裂等が生じることがなく生産性や操作性に優れた、フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置を提供することを目的とする。

さらにまたこの発明の第4の目的は、複数層を圧着させて多層構造の可食性口腔内投与剤層を製造するに際して、多種類の投与剤層を所望の数だけ積層圧着させて、各種用途に適応しうる多層構造の可食性口腔内投与剤層を得ることができる融通性を備え、かつ装置全体としてコンパクトなフィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置を提供することを目的とする。

すなわち、本発明の請求の範囲1に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、樹脂フィルムの表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層を塗布乾燥して形成する口腔内投与剤層形成工程と、上記口腔内投与剤層形成工程で得られた同一成分または異種成分の可食性口腔内投与剤層を形成した二つの口腔内投与剤層形成樹脂フィルムを、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から一対の押圧ロールで加圧することにより、

可食性口腔内投与剤層相互を密着させる口腔内投与剤層圧着工程と、相互に密着した上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一对の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうち一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとともに、可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうち一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程とを含むことを特徴とする。

積層フィルム状可食性口腔内投与剤は、それだけで自立してフィルムを形成できる強度を持っているので、剥離される一方の樹脂フィルムに可食性口腔内投与剤層が付着してしまい、意図した他方の樹脂フィルムに可食性口腔内投与剤層を保持できなくなるというトラブルが生じやすい。上記した請求の範囲 1 の発明によれば、相互に密着した上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一对の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうち一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとともに、可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、意図した他方の樹脂フィルムに可食性口腔内投与剤層を確実に保持させることができるようになり、生産性に優れた積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法が提供できる。

特に、一对の押圧ロールにより可食性口腔内投与剤層相互を密着させる本発明の圧着法を用いた積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法により得られる積層構造は、積層された各可食性口腔内投与剤層が個々に明確に区分されていることが特徴である。すなわち、図 18 の断面顕微鏡写真に示されているように、本発明方法で得られた積層構造では、可食性口腔内投与剤層と可食性口腔内投与剤層との境界 X が明瞭に見え、積層された各可食性口腔内投与剤層を明確に識別することができる。これに対して、塗布・乾燥を繰り返して積層する従来の積層塗布法で得られた積層構造では、各可食性口腔内投与剤層の境界 Y が不明瞭でば

やけて見え、積層された各可食性口腔内投与剤層を明確に判別できない。すなわち、積層された各可食性口腔内投与剤層が明確に区分されている積層構造は、本発明の方法で製造された積層フィルム状の可食性口腔内投与剤により初めて得られる新規な積層構造であるといえる。

本発明の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法においては、必要に応じてさらに多数の所望の数だけ可食性口腔内投与剤層を形成することができる。この積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、本発明の請求の範囲 2 に係り、樹脂フィルムの表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層を塗布乾燥して形成する口腔内投与剤層形成工程と、上記口腔内投与剤層形成工程で得られた同一成分または異種成分の可食性口腔内投与剤層を形成した二つの口腔内投与剤層形成樹脂フィルムを、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から一對の押圧ロールで加圧することにより、可食性口腔内投与剤層相互を密着させる口腔内投与剤層圧着工程と、相互に密着した上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一對の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとともに、可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程と、上記樹脂フィルム剥離工程で得られた密着した複数層の可食性口腔内投与剤層を保持している樹脂フィルムに、上記密着した複数層の可食性口腔内投与剤層と同一成分または異種成分の単層または複数層からなる可食性口腔内投与剤層が形成されたもう一つの樹脂フィルムを、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するようにさらに重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から一對の押圧ロールで加圧することにより、可食性口腔内投与剤層相互を密着させる多重口腔内投与剤層圧着工程と、相互に密着した多重層の上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一對の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した多重層の可食性口

腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうち一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとともに、多重層の可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうち一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離除去工程とを含むことを特徴とする。

かような請求の範囲 2 の発明によれば、所望の数の可食性口腔内投与剤層が多重積層した積層フィルム状の可食性口腔内投与剤を圧着法を利用して効率よく製造することが可能となる。

上述した本発明の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、口腔内投与剤層形成工程と口腔内投与剤層圧着工程と樹脂フィルム剥離工程、さらに必要に応じて多重口腔内投与剤層圧着工程と樹脂フィルム剥離除去工程とを、一連の工程として連続方式で実施することができるが、中間の工程で得られた単層または複数層の可食性口腔内投与剤層が形成されている樹脂フィルムをそれぞれロール状に巻いて一旦ロールフィルムとし、このロールフィルムを次工程の出発材料として使用するにバッチ方式によっても実施することができる。

中間工程でロールフィルムを形成するバッチ方式で実施する本発明の請求の範囲 3 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、樹脂フィルムの表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層を塗布乾燥して形成する口腔内投与剤層形成工程と、上記口腔内投与剤層形成工程で得られた口腔内投与剤層形成樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成するロールフィルム形成工程と、上記ロールフィルム形成工程で得られた同一成分または異種成分の可食性口腔内投与剤層を形成した二つのロールフィルムをそれぞれ巻き戻しながら、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から一対の押圧ロールで加圧することにより、可食性口腔内投与剤層相互を密着させるロールフィルム口腔内投与剤層圧着工程と、相互に密着した上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一対の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうち一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとと

もに、可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程とを含むことを特徴とする。

また、このバッチ方式による本発明の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法においても、必要に応じてさらに多数の所望の数だけ可食性口腔内投与剤層を形成することができる。この方法は、本発明の請求の範囲 4 に係り、樹脂フィルムの表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層を塗布乾燥して形成する口腔内投与剤層形成工程と、上記口腔内投与剤層形成工程で得られた口腔内投与剤層形成樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成するロールフィルム形成工程と、上記ロールフィルム形成工程で得られた同一成分または異種成分の可食性口腔内投与剤層を形成した二つのロールフィルムをそれぞれ巻き戻しながら、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から一対の押圧ロールで加圧することにより、可食性口腔内投与剤層相互を密着させるロールフィルム口腔内投与剤層圧着工程と、相互に密着した上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一対の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとともに、可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程と、上記樹脂フィルム剥離工程で得られた密着した複数層の可食性口腔内投与剤層を保持している樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成する複数口腔内投与剤層保持ロールフィルム形成工程と、上記複数口腔内投与剤層保持ロールフィルム形成工程で得られた密着した複数層の可食性口腔内投与剤層を保持する複数口腔内投与剤層保持ロールフィルムと、上記密着した複数層の可食性口腔内投与剤層と同一成分または異種成分の単層または複数層からなる可食性口腔内投与剤層を保持しているもう一つのロールフィルムとをそれぞれ巻き戻しながら、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から一対

の押圧ロールで加圧することにより、可食性口腔内投与剤層相互を密着させるロールフィルム多重口腔内投与剤層圧着工程と、相互に密着した多重層の上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一对の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した多重層の可食性口腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとともに、多重層の可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離除去工程とを含むことを特徴とする。

かような請求の範囲 4 の発明によれば、所望の数の可食性口腔内投与剤層が多重積層した積層フィルム状の可食性口腔内投与剤を圧着法を利用して効率よく製造することが可能となる。

本発明の請求の範囲 5 および請求の範囲 6 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、上記した請求の範囲 1 または請求の範囲 2 における樹脂フィルム剥離工程で剥離される一方の樹脂フィルム、および請求の範囲 2 における樹脂フィルム剥離除去工程で剥離される一方の樹脂フィルムには、少なくとももの可食性口腔内投与剤層が形成される表面に予め剥離処理を施すことを特徴とする。これにより、スムーズで確実に一方の樹脂フィルムのみを剥離することができる。

本発明の請求項 7 および請求項 8 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、上記した請求の範囲 3 または請求の範囲 4 における樹脂フィルム剥離工程で剥離される一方の樹脂フィルム、および請求の範囲 4 における樹脂フィルム剥離除去工程で剥離される一方の樹脂フィルムには、可食性口腔内投与剤層が形成される表面とその反対側の裏面との両面に予め剥離処理が施されており、上記樹脂フィルム剥離工程または上記樹脂フィルム剥離除去工程で剥離されずに可食性口腔内投与剤層を保持している他方の樹脂フィルムには、少なくとも可食性口腔内投与剤層が形成されない裏面に予め剥離処理が施されていることを特徴とする。これにより、スムーズで確実に一方の樹脂フィルムのみを剥離すること

ができると共に、中間工程でロールフィルムを形成するパッチ方式で実施するために、口腔内投与剤層形成樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成しても、裏面に可食性口腔内投与剤層が付着せず、そのロールフィルムをスムーズに巻き戻すことができる。

本発明の請求の範囲 9 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、上記した請求の範囲 1 ～ 4 のいずれか 1 項において、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧する際の圧力を 0.05 ～ 1.5 MPa とすることを特徴とする。これにより、各可食性口腔内投与剤層が過度に圧密化されずに、各可食性口腔内投与剤層が層状に形成保持されたまま、フィルム状製剤として確実に密着し一体化される。

本発明の請求の範囲 10 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、上記した請求の範囲 1 ～ 4 のいずれか 1 項において、上記各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧する際の可食性口腔内投与剤層の温度を 50℃ ～ 180℃ とすることを特徴とする。これにより、可食性口腔内投与剤層を溶融することなく、若干軟化させて可食性口腔内投与剤層相互を確実に密着させることができる。過度の加熱は、可食性口腔内投与剤層が溶融して層状形状が保持できなくなり、コーティング層、薬物層、支持層等の各可食性口腔内投与剤層それぞれの目的の機能が果たせなくなり、製剤設計通りの溶出特性、粘膜接着性、保存中の防湿特性等の投与剤の目的とする物理化学的特性が達成できなくなる虞がある。これを上記の限定した温度範囲で加圧することにより、上記不具合を回避しつつ確実に可食性口腔内投与剤層相互を確実に密着させ層状形状を形成する。

本発明の請求の範囲 11 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、上記した請求の範囲 10 において、上記可食性口腔内投与剤層相互を密着させた後、樹脂フィルムを密着した可食性口腔内投与剤層から剥離するまでに、相互に密着した上記可食性口腔内投与剤層を、上記各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧する際の可食性口腔内投与剤層の温度より 10℃ 以上冷却し、かつ、その冷却された可食性口腔内投与剤層の品温が 0℃ 以下にならないようにすることを特徴とする。これにより

、スムーズで確実に一方の樹脂フィルムのみを剥離することができ、意図した他方の樹脂フィルムに可食性口腔内投与剤層を確実に保持させることができる。

本発明の請求の範囲 1 2 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、上記した請求の範囲 1 0 において、相互に密着させる上記可食性口腔内投与剤層の各層には、可食性の熱可塑性物質を含有させることを特徴とする。これにより、請求の範囲 1 0 に記載したごとき加圧時の加熱温度で、可食性口腔内投与剤層相互をより確実に密着させることができる。

可食性の熱可塑性物質としては、請求の範囲 1 3 に記載したような、アミロース、カルボキシメチルセルロースカリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、アルギン酸アルキルエステル、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、オイドラキット、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルセルロース、カンテン、ゼラチン、セラック、デキストラン、デキストリン、デンプン、トラガント、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルピロリドン、メタクリル酸共重合体およびメチルセルロースフタレートからなる群より選択された少なくとも一つが使用できる。

本発明の請求の範囲 1 4 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、上記した請求の範囲 1 ～ 4 のいずれか 1 項において、上記各可食性口腔内投与剤層相互の圧着により形成された複数可食性口腔内投与剤層における各可食性口腔内投与剤層の厚さがそれぞれ 1 ～ 3 0 0  $\mu\text{m}$  の範囲にあることを特徴とする。これにより、経口投与剤としたときは水なしで服用できる速溶性の高いフィルム状の可食性口腔内投与剤が形成でき、口腔内粘膜の貼付剤としたときは口腔内に貼り付けても違和感のない可食性口腔内投与剤が形成できる。

本発明の請求の範囲 1 5 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、上記した請求の範囲 1 ～ 4 のいずれか 1 項において、密着させた可食性口腔内投与剤層は自立性する積層フィルムであることを特徴とする。さらに本発明の請求の範囲 1 6 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法は、上記請求の範囲 1 5 において、相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂

フィルムを、最終的に剥離するものである。積層フィルムが自立性を有するため、この積層フィルムを挟む二つの樹脂フィルムを剥離しやすくなり、これにより、樹脂フィルムを付けたまま服用するという誤食を防止でき、服用しやすい可食性口腔内投与剤とすることができる。

本発明の請求の範囲 17 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置は、表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層がそれぞれ形成された 2 枚の樹脂フィルム同士を、可食性口腔内投与剤層が互いに対向するように重ね合わせた状態で引き込み、各樹脂フィルムの裏面から加圧する一対の押圧ロールと、前記一対の押圧ロールの送出方向（下流位置）で、前記一対の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させた位置に設けられた直径 6 cm 以下の剥離ロールと、前記一対の押圧ロールから前記剥離ロールに向けて送出され相互に密着された複数可食性口腔内投与剤層を挟む前記 2 枚の樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを、上記剥離ロールの周面に沿って、前記一対の押圧ロールから前記剥離ロールに向かう搬送方向と異なる方向に引き込み剥離を行う巻き取り軸と、前記一方の樹脂フィルムの剥離の際に、複数可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを、一対の押圧ロールから剥離ロールに向かう前記搬送方向に沿って搬送する搬送機構とを備えたことを特徴とするものである。

請求の範囲 17 の発明によれば、フィルム状可食性口腔内投与剤は、それだけで自立してフィルムを形成できる強度を持っているので、剥離される一方の樹脂フィルムに可食性口腔内投与剤層が付着してしまい、意図した前記他方の樹脂フィルムに可食性口腔内投与剤層を保持できなくなるというトラブルが生じやすいが、一対の押圧ロールの下流位置（送出方向）で、前記一対の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させた位置に剥離ロールを設け、その剥離ロールの直径を 6 cm 以下と小さくし、前記一対の押圧ロールから前記剥離ロールに向かう搬送方向と異なる方向に引き込んで剥離させることにより、意図した他方の樹脂フィルムに可食性口腔内投与剤層を確実に保持させることができるようになり、生産性に優れた圧着装置が提供できる。

本発明の請求の範囲 18 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置は、上記した請求の範囲 17 において、前記剥離ロールは、前記一方の樹脂フィ

ルムの移動に伴って伴回りするように回動自在に設けられていることを特徴とするものである。

請求の範囲 18 の発明によれば、剥離される一方の樹脂フィルムの移動に伴って剥離ロールが伴回りすることによって、他方の樹脂フィルムのみの剥離を円滑に行なうことができる。

本発明の請求の範囲 19 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置は、上記した請求項 17 また 18 において、前記剥離ロールを起点として、前記一方の樹脂フィルムのみを、前記他方の樹脂フィルムの搬送方向と 45 度以上の角度をなして引き込む位置に前記巻き取り軸が設けられていることを特徴とするものである。

請求の範囲 19 の発明によれば、所定の位置に巻き取り軸を設けることによって、一方の樹脂フィルムのみの剥離をより円滑に、かつ確実に進行することができる。

本発明の請求の範囲 20 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置は、上記した請求の範囲 17 において、表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層がそれぞれ形成された前記 2 枚の樹脂フィルムを前記一对の押圧ロールへそれぞれ供給する一对の巻き出しロールと、前記一方の樹脂フィルムが前記剥離ロールにより剥離され、前記搬送機構により搬送されてきた複数可食性口腔内投与剤層を保持する前記他方の樹脂フィルムを巻き取る巻き取りロールとが設けられ、かつ、前記巻き出しロールと巻き取りロールは、寸法および構造が略同じで、相互に取り替え可能とされていることを特徴とするものである。

請求の範囲 20 の発明によれば、巻き取りロールと巻き出しロールが相互に取り替え可能とされてため、本発明の圧着装置により得られた複数可食性口腔内投与剤層を保持する樹脂フィルムを巻き取りロールに巻き取って一旦ロールフィルムとしたものを、そのまま再度圧着装置の出発材料として、もう一つのロールフィルムと圧着させることにより、多層構造のフィルム状可食性口腔内投与剤の形成をバッチ方式により簡便に実施することができる。

すなわち、本発明の圧着装置により得られた複数可食性口腔内投与剤層を保持する樹脂フィルムを一旦巻き取りロールにバッチ方式で巻き取ってロールフィル

ムとし、このロールフィルムをそのまま、巻き出しロールに巻き取られた原料ロールフィルムとして圧着装置にセットし、これと同一成分または異種成分の単層または複数層からなる可食性口腔内投与剤層を保持した樹脂フィルムを巻き出しロールに巻き取ったもう一つの原料ロールフィルムを同様に圧着装置にセットし、それぞれのロールフィルムから巻き出された２枚の樹脂フィルム同士を、可食性口腔内投与剤層が互いに対向するように重ね合わせて一対の押圧ロールに引き込み、各樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、多数の可食性口腔内投与剤層が多重に密着積層された多層構造のフィルム状可食性口腔内投与剤をバッチ方式により効率よく極めて容易に製造することが可能となる。かようなバッチ操作を必要に応じて種々組み合わせることによって、各種用途に適用しうる多層構造のフィルム状可食性口腔内投与剤を製造できる融通性を備えた圧着装置を提供することができる。

本発明の請求の範囲２１に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置は、上記した請求の範囲１７において、前記一方の樹脂フィルムが前記剥離ロールにより剥離され、前記搬送機構により搬送されてきた複数可食性口腔内投与剤層を保持する前記他方の樹脂フィルムを、搬送方向と平行に細幅に切断するスリッターと、前記スリッターにより複数本に切断された複数可食性口腔内投与剤層を保持する細幅の前記他方の樹脂フィルムを１本ずつ個別に巻き取る複数の巻き取りリールとが設けられ、かつ、前記複数の巻き取りリールは、その鏝部を除く巻き取り軸部が隙間なく前後に互い違いに列をなして配置されていることを特徴とするものである。

請求の範囲２１の発明によれば、スリッターによって複数本に切断分割された複数可食性口腔内投与剤層を保持する細幅の前記他方の樹脂フィルムを、それぞれ対応する巻き取りリールで１本ずつ個別に巻き取るに際して、前後に互い違いに列をなして配置された巻き取りリールの巻き取り軸部を隙間なく並べてあるので、複数本に切断分割された細幅の樹脂フィルム同士の間隔を空ける必要がないため、樹脂フィルムに保持された可食性口腔内投与剤層に歪み、シワ、亀裂等を生じさせることなく、細幅に切断分割された樹脂フィルムを１本ずつ個別にかつ円滑に巻き取りリールに巻き取ることができる。

本発明の請求の範囲 2 2 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置は、上記した請求の範囲 1 7 において、前記一方の樹脂フィルムが前記剥離ロールにより剥離されて、前記搬送機構により搬送されてきた複数可食性口腔内投与剤層を保持する前記他方の樹脂フィルムに対して、搬送方向と平行に細幅に切断するオン状態と、切断を行わないで通過させるオフ状態とに切り替え可能なスリッターが設けられると共に、オン状態の前記スリッターによって複数本に切断された複数可食性口腔内投与剤層を保持する細幅の前記他方の樹脂フィルムを 1 本ずつ個別に巻き取る複数の巻き取りリールを軸支するシャフトと、オフ状態の前記スリッターを通過して切断されずに前記搬送機構により搬送されてきた複数口腔内投与剤層を保持する前記他方の樹脂フィルムを巻き取る巻き取りロールとが、相互に取り替え可能とされていることを特徴とするものである。

請求の範囲 2 2 の発明によれば、スリッターを機能させて細幅の複数本の樹脂フィルムを 1 本ずつ個別に巻き取る巻き取りリールを軸支するシャフトを、複数可食性口腔内投与剤層を保持した幅広の樹脂フィルムをバッチ方式で巻き取る巻き取りロールに交換することができ、これにより、スリッターによる樹脂フィルムの切断分割操作と、スリッターを機能させないバッチ式の圧着操作とを必要に応じて簡単に切り替えることが可能となり、装置全体がコンパクトで設置面積も少なくてすむフィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置を提供できる。

本発明の請求の範囲 2 3 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置は、上記した請求の範囲 2 1 または 2 2 において、前記複数の巻き取りリールを軸支するシャフトはその両端がフレームにより支持され、前記シャフトの一端は前記フレームの一方に片持ち可能に支持されるとともに、片持ちされた前記シャフトの他端を支持する他方のフレームは起倒自在にされていることを特徴とするものである。

請求の範囲 2 3 の発明によれば、シャフトの一端をフレームに片持ちさせ、他端を支持するフレームを倒すことにより、シャフトを片持ちさせた状態で、シャフトに軸支させる巻き取りリールのシャフトに対する取り付けや取り外しが簡便かつ迅速に行うことができ、複数の巻き取りリールを軸支しているシャフトごと移動させる必要がないため、作業性が極めてよい。

本発明の請求の範囲 2 4 に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置は、上記した請求項 2 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項において、前記各巻き取りリールは前記シャフトに対して回転可能に支持されるとともに、前記シャフトの一端側に配設されたスプリングにより各巻き取りリール側壁が押圧されて前記シャフトの他端側に付勢され、このスプリングによる付勢力によりシャフトの回転が巻き取りリールに伝達されるようにしたことを特徴とするものである。

請求の範囲 2 4 の発明によれば、巻き取りリール側壁を押圧するスプリングによる付勢力によりシャフトの回転が巻き取りリールに伝達されるので、このスプリングの付勢力を調整することによって、巻き取りリールがシャフトに対してスリップする程度を調整することができる。

すなわち、スプリングの付勢力を強めることにより、巻き取りリールとシャフトとの間のスリップが少なくなるため、シャフトの回転の巻き取りリールへの伝達が大となり、巻き取りリールによる樹脂フィルムの巻き取り力を高めることができる。逆に、スプリングの付勢力を弱めた場合には、巻き取りリールとシャフトとの間でスリップしやすくなるため、シャフトの回転の巻き取りリールへの伝達が小となり、巻き取りリールによる樹脂フィルムの巻き取り力を弱めることができる。このようにして、巻き取りリールへの樹脂フィルムの巻き取り量の変動に伴う巻き取り力の制御を簡単に行うことができ、高価な制御装置を設置する必要がない。

本発明において、上述した請求の範囲 2 1 に記載のスリッターと巻き取りリールを具備する構造を不可欠な構成とした場合には、以下のように記載することができる。すなわち、本発明による積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置は、表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層がそれぞれ形成された 2 枚の樹脂フィルム同士を、可食性口腔内投与剤層が互いに対向するように重ね合わせた状態で引き込み、各樹脂フィルムの裏面から加圧する一対の押圧ロールと、前記一対の押圧ロールの送出方向で、前記一対の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させた位置に設けられた剥離ロールと、前記一対の押圧ロールから前記剥離ロールに向けて送出され相互に密着された複数可食性口腔内投与剤層を挟む前記 2 枚の樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを、上記剥離ロールの

周面に沿って、前記一对の押圧ロールから前記剥離ロールに向かう搬送方向と異なる方向に引き込み剥離を行う巻き取り軸とからなる樹脂フィルム剥離機構と、前記一方の樹脂フィルムの剥離の際に、複数可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを、一对の押圧ロールから剥離ロールに向かう前記搬送方向に沿って搬送する搬送機構と、前記一方の樹脂フィルムが前記樹脂フィルム剥離機構により剥離され、前記搬送機構により搬送されてきた複数可食性口腔内投与剤層を保持する前記他方の樹脂フィルムを、搬送方向と平行に細幅に切断するスリッターと、前記スリッターにより複数本に切断された複数可食性口腔内投与剤層を保持する細幅の前記他方の樹脂フィルムを1本ずつ個別に巻き取る複数の巻き取りリールとを備え、かつ、前記複数の巻き取りリールは、その鏝部を除く巻き取り軸部が隙間なく前後に互い違いに列をなして配置されていることを特徴とするものである。

同様に、本発明において、上述した請求の範囲22に記載のスリッターと巻き取りリールを具備する構造を不可欠な構成とした場合には、以下のように記載することができる。すなわち、本発明による積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置は、

表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層がそれぞれ形成された2枚の樹脂フィルム同士を、可食性口腔内投与剤層が互いに対向するように重ね合わせた状態で引き込み、各樹脂フィルムの裏面から加圧する一对の押圧ロールと、前記一对の押圧ロールの送出方向で、前記一对の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させた位置に設けられた剥離ロールと、前記一对の押圧ロールから前記剥離ロールに向けて送出され相互に密着された複数可食性口腔内投与剤層を挟む前記2枚の樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを、上記剥離ロールの周面に沿って、前記一对の押圧ロールから前記剥離ロールに向かう搬送方向と異なる方向に引き込み剥離を行う巻き取り軸とからなる樹脂フィルム剥離機構と、前記一方の樹脂フィルムの剥離の際に、複数可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを、一对の押圧ロールから剥離ロールに向かう前記搬送方向に沿って搬送する搬送機構と、前記一方の樹脂フィルムが前記剥離ロールにより剥離されて、前記搬送機構により搬送されてきた複数可食性口腔内投与剤層を保持す

る前記他方の樹脂フィルムに対して、搬送方向と平行に細幅に切断するオン状態と、切断を行わないで通過させるオフ状態とに切り替え可能なスリッターとが設けられると共に、オン状態の前記スリッターによって複数本に切断された複数可食性口腔内投与剤層を保持する細幅の前記他方の樹脂フィルムを1本ずつ個別に巻き取る複数の巻き取りリールを軸支するシャフトと、オフ状態の前記スリッターを通過して切断されずに前記搬送機構により搬送されてきた複数可食性口腔内投与剤層を保持する前記他方の樹脂フィルムを巻き取る巻き取りロールとが、相互に取り替え可能とされていることを特徴とするものである。

#### 図面の簡単な説明

図1は、可食性口腔内投与剤層を樹脂フィルム上に塗布して形成するための塗工装置の一例を示す説明図である。

図2は、本発明の圧着装置の実施例を示す説明図である。

図3は、図2の圧着装置におけるの押圧ロールから送出される圧着品の搬送方向の説明図である。

図4は、図2の圧着装置における剥離されるフィルムの剥離ロールと巻き取り軸の位置関係の説明図である。

図5は、図2の圧着装置の動作の一例を示す説明図である。

図6は、図2の圧着装置のスリッターを機能させた状態の実施例を示す説明図である。

図7は、スリッターの構造の一例を示す断面図である。

図8は、スリッターの構造の一例を示す一部切欠立面図である。

図9は、2本のシャフトにそれぞれ軸支された複数の巻き取りリールの巻き取り軸部が、隙間なく前後に互い違いに配列された状態を示す説明図である。

図10は、シャフトに対して複数の巻き取りリールをセットする機構の説明図である。

図11は、シャフトの右端部を支持する右側軸受フレームの斜視図である。

図12は、シャフトの左端部を支持する左側軸受フレームの斜視図である。

図13は、図12の左側軸受けフレームを倒した状態の斜視図である。

図 1 4 は、本発明で得られた最終圧着製品を所定形状に打ち抜く投与剤化装置の実施例を示す斜視図である。

図 1 5 は、本発明で得られた最終圧着製品を所定形状に打ち抜く投与剤化装置の別な実施例を示す斜視図である。

図 1 6 は、本発明の圧着装置の別な実施例を示す説明図である。

図 1 7 (A) ~ 図 1 7 (E) は、本発明の実施例で得られた積層構造を説明する断面図である。

図 1 8 は、本発明で得られた最終圧着製品および従来の積層塗布法で得られた同様な積層製品の断面を示す顕微鏡写真 (800 倍) である。

#### 発明を実施するための最良の形態

樹脂フィルムの表面に所定厚さの可食性口腔内投与剤層 (以下「投与剤層」と略記する) を形成するに際しては、図 1 に図示したとき塗工装置 200 が好ましく使用できる。この塗工装置 200 は、樹脂フィルム巻き出しロール 201 にセットした樹脂フィルム 202 を、ガイドロール 203 とドクターロール 204 の間を通して乾燥炉 205 内に導き、樹脂フィルム巻き取りロール 206 で巻き取ることにより、樹脂フィルム 202 を連続的に移動させる。この間に、投与剤層調製液供給用ダム部 207 に供給した投与剤層調製液 208 が樹脂フィルム上に塗布され、この際、ガイドロール 203 上の樹脂フィルム 202 とドクターロール 204 とのクリアランスを所定寸法に調整することにより所定の塗布量とすることができる (部分拡大図参照)。かくして形成された樹脂フィルム 202 上の塗布層 208a は、乾燥炉 205 を通過することにより、熱風吹き出し装置 209 から均一に吹き出された熱風により乾燥され、投与剤層が形成された樹脂フィルム 210 が巻き取りロール 206 にロール状に巻き取られる。

次いで、この巻き取りロール 206 にロール状に巻き取った投与剤層形成樹脂フィルム 210 を、再度巻き出しロール 201 に取り付け、同一成分または異種成分の投与剤層調製液 208 をダム部 207 に供給して再び塗布と乾燥を施し、巻き取りロール 206 に巻き取ることにより、二層の投与剤層が積層形成された樹脂フィルムを製造することができ、かような塗布と乾燥を複数回繰り返すこと

により、同一成分の投与剤層の厚さを増加させたり、各種成分からなる複数層の投与剤層を形成させることも可能である。

しかしながら、前述したように、塗布・乾燥の回数が増すほど、投与剤層調製液の塗布量が不正確となるとともに、乾燥に要する時間が長くなるため、塗布・乾燥の繰り返し回数は2～3回程度、好ましくは1回に止めることが望ましい。また、1回の塗布で樹脂フィルム表面上に形成する投与剤層の厚さは、1～300  $\mu\text{m}$ 程度とすることが望ましい。1回の塗布厚を300  $\mu\text{m}$ より厚くした場合には、乾燥時間が長くなりすぎて生産性が悪くなる。

図1の塗工装置200を用いて、単一の塗布あるいは同一成分または異種成分による複数の塗布を施し、表面上に所定厚さの投与剤層が形成された樹脂フィルム210を製造する。このようにして製造された数種類の投与剤層形成樹脂フィルム210は、それぞれ巻き取りロール206でロール状に巻かれてロールフィルムとされた後、図2に図示した本発明の圧着装置10を用いて2枚の投与剤層形成樹脂フィルムを圧着し、薄い層が多数積層された多層構造を有するフィルム状の投与剤層を樹脂フィルム上に形成することができる。

図2は本発明の圧着装置10の実施例を示すものであり、例えば図1の塗工装置200を用いて製造された所定厚さの投与剤層が表面上に形成された2枚の樹脂フィルム同士を、投与剤層が互いに対向するように重ね合わせた状態で引き込み、各樹脂フィルムの裏面から加圧する一対の押圧ロール11、11と、押圧ロールから送出され相互に密着された複数投与剤層を挟む2枚の樹脂フィルム（圧着品）12の1枚12aのみを剥離する剥離ロール13と、剥離したフィルムを巻き取る巻き取り軸14と、剥離後に残される複数投与剤層保持樹脂フィルム（圧着製品）12bを巻き取る巻き取りロール15とを備えている。

この巻き取りロール15を駆動ロールとするとともに、押圧ロール11、11の1つのロールを駆動ロールとし、さらに剥離ロール13と巻き取りロール15との間に別途駆動ロール16を配設し、これら3つの駆動ロールが、複数投与剤層保持樹脂フィルムの搬送機構となり、押圧ロール11、11から送出された複数投与剤層保持樹脂フィルム12bを巻き取りロール15へ搬送することができる。

搬送機構により複数投与剤層保持樹脂フィルム 1 2 b が搬送される方向は、図 2 に示したように、一対の押圧ロール 1 1、1 1 の加圧部における接線方向と一致させているが、必ずしも接線方向と正確に一致させなくても、図 3 に図示したように、接線方向 T と搬送方向 C とのズレが  $30^{\circ}$  以内、好ましくは  $15^{\circ}$  以内、さらに好ましくは  $10^{\circ}$  以内といった程度に略一致させればよい。換言すれば、搬送方向を図 3 の矢印 Y 1 と矢印 Y 2 との間の範囲内とすればよい。

剥離ロール 1 3 は、押圧ロール 1 1、1 1 から送出される複数投与剤層保持樹脂フィルムの搬送方向に沿った位置、すなわち一対の押圧ロール 1 1、1 1 の送出方向で、押圧ロール 1 1、1 1 の加圧部における接線方向に略一致させた、図 3 の矢印 Y 1 と矢印 Y 2 との間の範囲内の位置に設置されており、相互に密着された複数投与剤層を挟む 2 枚の樹脂フィルム 1 2 の 1 枚 1 2 a のみを、複数投与剤層保持樹脂フィルム 1 2 b の搬送方向とは異なる方向に引き込む巻き取り軸 1 4 で巻き取ることにより、剥離することができる。この剥離ロール 1 3 は剥離される樹脂フィルム 1 2 a の移動に伴って伴回りするように回動自在に設けられている。

複数層からなる投与剤層は、それだけで自立したフィルムを形成できる程度の強度を持っているため、剥離すべき一方の樹脂フィルム 1 2 a に投与剤層が付着してしまい、他方の（もう一方の）樹脂フィルム 1 2 b の方に投与剤層を保持させることができなくなる事態が生ずることがある。そこで本発明においては、図 4 に示したように、剥離ロール 1 3 の直径 D を 6 cm 以下、好ましくは 5 cm 以下と小さくし、直径の小さい剥離ロール 1 3 の周面に沿ってできるだけ急角度で剥離することにより、意図した他方の樹脂フィルム 1 2 b に複数投与剤層が確実に保持残留されるようにしている。また、剥離される樹脂フィルム 1 2 a を巻き取る巻き取り軸 1 4 は、剥離ロール 1 3 を起点として、剥離される樹脂フィルム 1 2 a を、複数投与剤層保持樹脂フィルム 1 2 b の搬送方向 C と  $45^{\circ}$  以上、好ましくは  $60^{\circ}$  以上の角度をなして引き込む位置に設けることが望ましい。なお、図 4 に示した例では、搬送方向 C と約  $80^{\circ}$  の角度で剥離フィルム 1 2 a を引き込む位置に巻き取り軸 1 4 を設けている。

図 2 に示した本発明の圧着装置 1 0 の動作は以下の通りである。表面上に投与

剤層が形成された樹脂フィルムのロールフィルム 17（例えば図 1 の巻き取りロール 206 に巻かれたロールフィルム）を、圧着装置 10 の上部巻き出しロール 18 にセットし、もう一つのロールフィルム 19 を下部巻き出しロール 20 にセットする。これらのロールフィルム 17、19 をそれぞれ所定速度で巻き出し、各投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて、一对の押圧ロール 11、11 の間を通過させることにより、樹脂フィルムの裏面から加圧されて、投与剤層相互が密着する。

押圧ロール 11、11 により加圧するに際しては、押圧ロール 11、11 や該押圧ロール 11、11 の前段のガイドロールを該ロール内に内蔵した電気ヒーターやスチームヒーター等により加熱して、加圧時の投与剤の温度を 50～180℃、好ましくは 50～80℃とする。この温度は、樹脂フィルムの種類や、投与剤層に用いる物質の種類等により適宜選定する必要があるが、投与剤層が若干軟化して密着しやすくなる温度とすることが好ましい。過度の高温は、投与剤層が溶融して投与剤層内の溶媒が揮発し突沸する危険があるため避けるべきであり、温度が低すぎると密着が十分になされなくなる場合がある。また、押圧ロールによる加圧圧力は、0.05～1.5 MPa、好ましくは 0.1～0.7 MPa とする。過度の圧力は、投与剤層が展延されてしまい単位面積当たりの量的精度に影響を及ぼし好ましくない。また、圧力が低すぎると十分な密着が得られない。

押圧ロール 11、11 を通過した圧着品 12 は、その両面が樹脂フィルムで覆われ、それらの間に複数投与剤層が密着して積層された構造を有している。この圧着品 12 が剥離ロール 13 を通過した時点で、上面を覆っている樹脂フィルム 12a のみを剥離し、剥離した樹脂フィルム 12a を剥離フィルム巻き取り軸 14 により巻き取ることによって、圧着品 12 から樹脂フィルム 12a を連続的に剥離することができる。

なお、投与剤層相互を密着させた後、密着した複数投与剤層から樹脂フィルム 12a を剥離するまでに、相互に密着した投与剤層の温度を、押圧ロール 11、11 で加圧する際（各投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧する際）の投与剤層の温度より、10℃以上冷却するのが好ましい。この冷却は過度に行う必要はなく、その冷却された投与剤層の品温が 0

℃以下にならないように、好ましくは常温（若しくは室温）を下まわらないようにする。したがって、この冷却は、押圧ロール 11、11 とフィルム剥離ロール 13 との距離を長くして放熱による自然冷却が行われるようにしてもよく、また、無菌空気等の常温の空気や冷却された空気を吹き付けて積極的に冷却してもよい。これにより、圧着品 12 から樹脂フィルム 12a を確実に連続的に剥離することができる。

かくして得られた圧着製品 12b、すなわち表面上に複数投与剤層を保持している樹脂フィルムは、巻き取りロール 15 によりロール状に巻き取られ、複数投与剤層保持ロールフィルム 12c、すなわち本発明に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤を保有するロールフィルムが形成される。

この複数投与剤層保持フィルム（圧着製品）12b にさらに別な投与剤層を積層する場合には、以下のようにする。すなわち、上記で得られた複数投与剤層保持ロールフィルム 12c を巻き取りロール 15 から取り外して、図 2 の上部巻き出しロール 18 にセットし、同様に形成した別の複数投与剤層保持ロールフィルム 12c を、下部巻き出しロール 20 にセットし、上述した圧着操作と全く同様な操作を繰り返して行えばよい。このとき、巻き取りロール 15 と巻き出しロール 18、20 とを、寸法および構造が略同じで、相互に取り替え可能とすることにより、巻き取りロール 15 に巻き取ったロールフィルム 12c を、そのまま番号 18、20 の位置にセットして再度圧着装置 10 の出発材料として複数回の圧着操作を繰り返すことができ、より多数の投与剤層が積層された多層構造のフィルム状口腔内投与剤、すなわち本発明に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤をバッチ方式により簡便に実施することが可能となる。

投与剤層を保持した二つの樹脂フィルムを押圧ロール 11、11 の間を通して圧着する際に、二つの樹脂フィルムの上に空気を巻き込んだ場合には、貼り合わせ不良が生じる。この場合には、圧着装置 10 の運転を停止することなく、図 5 に示したように、押圧ロール 11、11 の下流に設置した一对のロール 21、21 の間隙を狭めて閉じるとともに、押圧ロール 11、11 の間隙を開けて開放する。この操作により、二つの樹脂フィルム間に巻き込まれた空気は閉じられたロール 21、21 により容易に押し出されて除去される。空気が除去された後に、

押圧ロール 11、11 を閉じてロール 21、21 を開放することにより、図 2 に図示したような正常な圧着運転に戻すことができる。

図 2 の圧着装置 10 における巻き出しロール 18、20 と巻き取りロール 15 における樹脂フィルムの巻き出しおよび巻き取り時の張力制御には、従来から慣用されているパウダーブレーキとパウダークラッチを用いることができる。すなわち、巻き出しロール側 18、20 に設置したパウダーブレーキ（図示せず）においては、巻き径が小さくなるに従って、パウダーブレーキに加える電圧を減少させることによりブレーキ力を弱め、張力を斬減させるように制御する。一方、巻き取りロール 15 側に設置したパウダークラッチ（図示せず）においては、巻き径を自動監視し、巻き径に応じた電圧でパウダークラッチの伝達力を制御することにより、巻き取り張力を常に一定に維持する。すなわち、巻き径が大きくなるに伴ってパウダークラッチへの印加電圧を大きくし、パウダークラッチの伝達力を大きくするように制御する。

投与剤層を保持した樹脂フィルムを押圧ロール 11、11 により圧着する上述した圧着操作は、できるだけ幅広の樹脂フィルムを用いて行い、これを所定の細幅に切断分割した後に、所定の形状に打ち抜く製剤化工程に供給することが効率的である。そのため図 2 に示した本発明の圧着装置 10 の実施例においては、押圧ロール 11、11 から送出される圧着品のうちの上面を覆っている樹脂フィルム 12a のみを剥離ロール 13 により剥離した後、複数投与剤層保持樹脂フィルム 12b の搬送方向に沿った位置で、複数投与剤層保持樹脂フィルム 12b を搬送方向と平行に細幅に切断するスリッター 30 を設置している。

このスリッター 30 は、図 6 に示した実施例においては、駆動ロール 16 と組み合わせられて構成されており、駆動ロール 16 に対向させて設けた複数の円盤状刃 31 が上下動可能とされている。すなわち、図 2 および図 5 に図示されているように、幅広の複数投与剤層保持樹脂フィルム 12b を巻き取りロール 15 で巻き取る際には、円盤状刃 31 が上方位置にあり、円盤状刃 31 とその下の駆動ロール 16 との間隙が開いて開放された状態とされてスリッター 30 は機能しない。一方、最終圧着製品となる複数投与剤層保持樹脂フィルムを細幅に切断する際には、図 6 に示したように、円盤状刃 31 が下方に移動し、円盤状刃 31 とその

下の駆動ロール 16 との間隙が閉じられて、ここを通過する幅広の最終圧着製品（幅広圧着製品）32a が細幅の圧着製品（細幅圧着製品）32b に切断分割される。細幅に切断分割された複数本の細幅圧着製品 32b は、1本ずつ個別に複数の巻き取りリール 33a、33b にそれぞれ巻き取られる。

幅広圧着製品 32a の複数投与剤層の幅が例えば 460mm であり、これをスリッター 30 により幅 36mm の 12 本の細幅圧着製品 32b に切断する場合、投与剤層の幅方向に 13 枚の円盤状刃 31 を 36mm 間隔で互いに平行となるように並列させて設ける。投与剤層両端部の切断カス 32c は、カス巻き取り軸 35 で巻き取られて除去される。

スリッター 30 は、図 7 および図 8 に示したような複数個（例えば 13 個）のスリッターユニット 36、36 を投与剤層の幅方向、すなわち駆動ロール 16 の幅方向に等間隔で並列させた構造を有しており、各スリッターユニット 36 にはそれぞれ 1 枚ずつ円盤状の刃 31 が組み込まれ、隣り合うスリッターユニットの刃 31 が例えば 36mm 間隔（図 7 の w）で互いに平行となるように配置されている。図 7 には図示を簡略化するために駆動ロール 16 の幅方向に並列させた 2 個のスリッターユニット 36、36 のみ示してある。各スリッターユニット 36 においては、円盤状の刃 31 の回転軸 31a は軸受 37 により回転自在に支持され、刃 31 と軸受 37 は 2 枚の側壁 38、38 の間に上下動自在（矢印 Y3）に収納され、刃 31 の回転方向（図 8 の矢印 Y4）前方下端に至る刃の一部分 31b が側壁 38 から突出している。側壁 38 頂部にはエアバッグ収納部 39 が設けられ、その内部には、エアチューブ 40 と接続されたフレキシブルなエアバッグ 41 が収納されていて、エアバッグ 41 の膨張、収縮に伴い軸受 37 および円盤状刃 31 が上下動するように構成されている。また、側壁 38 後端部（細幅に切断された圧着製品がスリッター 30 から送出される側）には、駆動ロール 16 の軸方向に平行に設けられたスリッターフレーム 42 に対して各スリッターユニット 36 を固定するための固定具 43 が取り付けられていて、ネジ 43a の締め付けによってスリッターユニット 36 を 1 個ずつスリッターフレーム 42 の所定位置に取付固定して並列配置させる。

図 7 および 8 に示したスリッター 30 の動作は以下の通りである。スリッター

30が機能していない状態にあつては、エアバッグ41内のエアがエアチューブ40を介して抜かれて扁平な形状とされており、このとき刃は上方位置に持ち上げた位置に保持され、駆動ロール16との間隙が開いている（図2参照）。すなわち、切断を行わないで通過させるオフ状態となつており、搬送されてくる幅広圧着品12bは切断されることなく幅広のまま、巻き取りロール15に巻き取ることができる。

エアチューブ40からエアバッグ41内にエアを注入すると、エアバッグ41が膨張し、これに伴い軸受37が下方に押し下げられるため、刃31は駆動ロール16の周面に当接して押し付けられる（図6参照）。すなわち、搬送方向と平行に細幅に切断するオン状態となる。この状態においては、搬送されてくる幅広圧着品32aは、隣り合うスリッターユニット36、36の刃31と刃31の間の幅wに相当する細幅圧着製品32bに切断されることになる。

スリッター30により、例えば幅36mmで12本に切断された細幅圧着製品32bは、奇数列の6本の細幅圧着製品32bが前方に配置したシャフト34aに同軸状に軸支された6個の巻き取りリール33aにそれぞれ1本ずつ個別に巻き取られ、偶数列の6本の細幅圧着製品32bが後方に配置したシャフト34bに同軸状に軸支された6個の巻き取りリール33bにそれぞれ1本ずつ個別に巻き取られる（図6参照）。

シャフト34aに軸支された6個の巻き取りリール33aと、シャフト34bに軸支された6個の巻き取りリール33bとは、図9に示したように、前後に互い違いに2列に配置されている。このとき、各シャフト34aおよび34bに軸支された隣り合う巻き取りリール33、33の間に所定幅のリールプレート50、50とスペーサー51を挿入することにより、前列のシャフト34aの巻き取りリール33aの鏝部45aを除く巻き取り軸部46aと、後列のシャフト34bの巻き取りリール33bの鏝部45bを除く巻き取り軸部46bとが、隙間なく互い違いに配列されるようにする。巻き取り軸部46の幅は、そこに巻き取られる細幅圧着製品1本の幅w（36mm）と等しくされている。したがって、スリッター30により幅36mmに切断分割された12本の細幅圧着製品32bは、12本の合計幅（432mm）が拡げられることなく、巻き取りリール33に

至るまで互いに幅方向に平行に搬送されて1本ずつ別個の巻き取りリール33に巻き取ることができる。その結果、切断分割された隣り合う細幅圧着製品の間の間隔が幅方向に広げられながら、1本ずつ別個の巻き取りリールに巻き取る場合に見られるような、細幅圧着製品32bの投与剤層の歪み、シワ、亀裂等の発生を効果的になくすることができる。

なお、図6および図9に示した例では、複数の巻き取りリール33を軸支するシャフト34a、34bは、前後2列に配置しているが、巻き取りリール33の個数に応じて、前後に3列以上配置することもできる。

シャフト34に対して複数の巻き取りリール33をセットする機構を図10に示す。図10においては、シャフト34の上半分を断面図、下半分を正面図としてそれぞれ示している。シャフト34の一端部（図面の右側端部）の細径部分34cには、右側から順にいずれも円環状のストッパー52、ベアリング53、歯車54およびベアリング55が、それぞれカラー56、57、58を介在させて嵌合固定されている。シャフトの細径部分34cに続く太径部分34dには、その右側端部に円環状のストッパー60が嵌合されて固定ボルト60aで固定されている。このストッパー60の左側には、いずれも円環状のリールプレート50、巻き取りリール33、リールプレート50、スペーサー51、リールプレート50、巻き取りリール33、リールプレート50、スペーサー51…がこの順番で次々に嵌合され、例えば6個の巻き取りリール33が嵌合される。6個目の巻き取りリール33を位置決めするリールプレート50の左側には、いずれも円環状のスプリング受け61、スプリング62および外周にネジ切り加工を施したスリ割りブッシング63がこの順で嵌合され、スリ割りブッシング63が固定ボルト63aで固定されている。また、スリ割りブッシング63には、その外周のネジ溝に螺合する押し込みネジ64が嵌合されている。さらに、シャフト34の他端部（図面の左側端部）の細径部分34eには、いずれも円環状のベアリング65とストッパー66がカラー67、68を介在させて嵌合固定されている。

シャフトの太径部分34dの長手方向には細長い突起からなるキー69が形成されており、シャフトに嵌合される円環状嵌合部材であるリールプレート50、スペーサー51、スプリング受け61、スリ割りブッシング63の内周面に形成

されたキー溝がキー 6 9 と係合して、シャフト 3 4 の回転がこれら円環状嵌合部材に確実に伝達されるようになっている。

巻き取りリール 3 3 は、ポリ四フッ化エチレン（登録商標：テフロン）製の巻き取り軸部 4 6 と、巻き取り軸部の両側面から放射方向に伸びるアルミ合金製の鰐部 4 5 とからなっており、巻き取りリール 3 3 を両側から挟む一組の円環状リールプレート 5 0、5 0 は、巻き取り軸部 4 6 の側面と面接触している。リールプレート 5 0 の中心寄りには、円環状の巻き取り軸部 4 6 の中央孔部 4 6 c に嵌合する小径の円環状突起 5 0 c が形成されており、この円環状突起 5 0 c を巻き取り軸部 4 6 の中央孔部 4 6 c に嵌合させることで、巻き取りリール 3 3 の位置決めを簡便かつ確実に行うことができる。

各巻き取りリール 3 3 は、巻き取り軸部 4 6 とその軸部 4 6 を挟持する円環状リールプレート 5 0、5 0 との接触面（摺動面）を介して、シャフト 3 4 に対して回転可能に支持されるとともに、シャフト 3 4 の左側端部に配設されたスプリング 6 2 により各巻き取りリール 3 3 の巻き取り軸部 4 6 側壁が押圧されてシャフト 3 4 の右側に付勢され、このスプリング 6 2 による付勢力によりシャフト 3 4 の回転が円環状リールプレート 5 0、5 0 を介して巻き取りリール 3 3 に伝達されるようになっている。この作用については、詳しく後述する。

また、図 9 に図示したように、前列に配列された巻き取りリール 3 3 a の巻き取り軸部 4 6 a と、後列に配列された巻き取りリール 3 3 b の巻き取り軸部 4 6 b が、隙間なく互い違いに配列されるようにするために、図 1 0 に示したスペーサー 5 1 の幅とその両側に配置されるリールプレート 5 0、5 0 およびリール鰐部 4 5、4 5 の幅との合計  $w$  が、リール巻き取り軸部 4 6 の幅  $w$ （すなわち細幅圧着品の幅）と同じとなるようにされている。

シャフト 3 4 を所定位置に支持するための軸受フレームを図 1 1 と図 1 2 に示す。図 1 1 は図 1 0 に図示したシャフト 3 4 の右側端部を支持する右側軸受フレーム 7 0 であり、全体として縦長のボックス形状を有しており、頂部開口面には開閉自在な蓋 7 1 を備えている。対向する 2 つの側壁 7 2 a、7 2 b 頂部には U 字状の切欠孔 7 3 a、7 3 b が形成され、これら U 字状切欠孔より下方の側壁 7 2 a、7 2 b の間には図示しないモーターで駆動される駆動歯車 7 4 が配設され

ている。図 1 1 は、蓋 7 1 を開いて、シャフト 3 4 の右側端部を軸受フレーム 7 0 に載置した状態を図示しており、シャフト 3 4 に取り付けられた 2 つのベアリング 5 3、5 5 を軸受フレーム 7 0 の 2 つの U 字状切欠孔 7 3 a、7 3 b に嵌め込み、歯車 5 4 を駆動歯車 7 4 と係合させることにより、駆動歯車 7 4 の回転が歯車 5 4 を介してシャフト 3 4 に伝達される。蓋 7 1 を閉じるに際しては、蓋 7 1 を倒して頂部開口面を塞ぎ、止めネジ 7 5 をネジ穴 7 6 に挿入して止めネジハンドル 7 7 を回すことで、蓋 7 1 を閉止することができる。このとき、蓋 7 1 の両側部に取り付けたベアリング抑え具 7 8 a、7 8 b で U 字状切欠孔 7 3 a、7 3 b に嵌め込まれたベアリング 5 3、5 5 の頂部を抑えて、ベアリングが U 字状切欠孔から抜け出ないようにすることができる。

図 1 2 はシャフト 3 4 の左側端部を支持する左側軸受フレーム 8 0 であり、1 枚の側壁 8 1 と蓋 8 2 とからなっている。側壁 8 1 頂部には U 字状の切欠孔 8 3 が形成され、蓋 8 2 は開閉自在に側壁 8 1 に取り付けられている。また側壁 8 1 底部には台板 8 4 側面が当接されていて、側壁 8 1 と台板 8 4 とは蝶番 8 5、8 5 で連結されている。台板 8 4 に穿設した貫通穴に止めネジ 8 6 を貫通させて止めネジハンドル 8 7 を回し、止めネジ 8 6 先端部を側壁 8 1 下部に形成したネジ穴 8 8 (図 1 3 参照) に螺合させてネジ止めすることにより、側壁 8 1 を図 1 2 のように垂直に立てて保持することができる。図 1 2 は、蓋 8 2 を開いて、シャフト 3 4 の左側端部を軸受フレーム 8 0 に載置した状態を示しており、シャフト 3 4 に取り付けられた 1 つのベアリング 6 5 が軸受フレーム 8 0 の U 字状切欠孔 8 3 に嵌め込まれている。この状態で蓋 8 2 を倒して、止めネジ 8 9 をネジ穴 9 0 に挿入し止めネジハンドル 9 1 を回すことで、蓋 8 2 を閉止することができる。このとき、蓋 8 2 の側部に取り付けたベアリング抑え具 9 2 で U 字状切欠孔 8 3 に嵌め込まれたベアリング 6 5 の頂部を抑えて、ベアリングが U 字状切欠孔から抜け出ないようにすることができる。

図 1 2 の左側軸受フレーム 8 0 は、その側壁 8 1 を矢印 Y 5 方向に倒すことができ、倒した状態を図 1 3 に示す。側壁 8 1 を倒すには、止めネジ 8 9 (図 1 2) とネジ穴 9 0 との螺合を解いて止めネジ 8 9 がネジ穴 9 0 から抜け出るような方向に止めネジハンドル 9 1 (図 1 2) を回わし、蓋 8 2 を開いた状態にし、次

いでネジハンドル 8 7 を回し、止めネジ 8 6 とネジ穴 8 8 との螺合をとして蝶番部分 8 5 (図 1 2) で側壁 8 1 を折り曲げればよい。

複数の巻き取りリール 3 3 を図 1 0 のようにセットしたシャフト 3 4 の動作を以下に説明する。シャフト 3 4 の両端部を図 1 1 および図 1 2 の軸受フレーム 7 0、8 0 にそれぞれ載置すると、右側軸受フレーム 7 0 (図 1 1) に設けられている駆動歯車 7 4 とシャフトの歯車 5 4 とが噛み合い、駆動歯車 7 4 の回転がシャフト 3 4 に伝達される。シャフトの回転は、前述したキー 6 9 とキー溝の係合により各円環状嵌合部材に確実に伝達され、リールプレート 5 0、スペーサー 5 1、スプリング受け 6 1、スリ割りブッシング 6 3 等の円環状嵌合部材がシャフト 3 4 の回転と共に確実に回転する。

しかしながら、巻き取りリール 3 3 の巻き取り軸部 4 6 を、摩擦係数の低いポリ四フッ化エチレン製としてあるため、巻き取り軸部 4 6 を両側から挟持しているリールプレート 5 0、5 0 との接触面 (図 1 0 において太線で示してある面) で滑りが生じる結果、巻き取りリール 3 3 にはシャフト 3 4 の回転がそのまま伝達されない。

シャフト 3 4 の回転の巻き取りリール 3 3 への伝達は、リールの巻き取り軸部 4 6 とリールプレート 5 0 との滑りの程度により変化する。この滑りの程度は、シャフト 3 4 の左側に嵌合させてあるスプリング 6 2 の強さにより調整することができる。すなわち、スリ割りブッシング 6 3 に螺合させた押し込みネジ 6 4 をシャフト 3 4 の右方向に押し込むと、スプリング 6 2 によりリールプレート 5 0 やスペーサー 5 1 が押圧されてシャフトの右側方向に付勢される。スプリング 6 2 による付勢力が強い場合には、リールの巻き取り軸部 4 6 とリールプレート 5 0 との滑りが低減し、シャフト 3 4 の回転が巻き取りリール 3 3 に伝達されやすくなる。一方、スプリング 6 2 による付勢力が弱い場合には、リールの巻き取り軸部 4 6 とリールプレート 5 0 との滑りが大きくなり、巻き取りリール 3 3 にはシャフト 3 4 の回転が伝達されにくくなり、フリーに回転できるようになる。

巻き取りリール 3 3 には、スリッター 3 0 により切断分割された細幅圧着製品が 1 本ずつ個別に巻き取られるため、巻き取りが進むにつれて巻き取り径が大きくなり、それに伴い、同じ長さの細幅圧着製品を巻き取るのに要する巻き取りリ

ール 3 3 の回転数は低減する。また、1 本のシャフト 3 4 に軸支されている複数の巻き取りリール 3 3 は、必ずしもすべてが同じ巻き取り径とはならず、巻き取り径の異なるものが混在している場合もある。図 1 0 に示した実施例においては、スプリング 6 2 による付勢力を調整することで、巻き取りリール 3 3 の巻き取り径の変化に対応した自由な回転数で個々の巻き取りリール 3 3 を回転させることが可能となる。

シャフト 3 4 にセットした複数の巻き取りリール 3 3 に対する細幅圧着製品 3 2 b の巻き取り操作が完了した時点で、図 1 1 の右側軸受フレーム 7 0 の駆動歯車 7 4 を停止してシャフト 3 4 の回転を停止し、巻き取りリール 3 3 をシャフト 3 4 から取り外す。巻き取りリール 3 3 の取り外しに際しては、シャフト 3 4 の右側端部を図 1 1 の右側軸受フレーム 7 0 にセットした状態のまま、図 1 2 の左側軸受フレーム 8 0 の蓋 8 2 を開いて側壁 8 1 を倒し、右側軸受フレーム 7 0 でシャフト 3 4 を片持ち状態とする。この片持ち状態で、シャフト 3 4 の左側端部から円環状嵌合部材であるストッパー 6 6、ベアリング 6 5、スリ割りブッシング 6 3、スプリング 6 2、スプリング受け 6 1 を順次に外せば、リールプレート 5 0 やスペーサー 5 1 とともに次々に巻き取りリール 3 3 を取り外すことができる。このように、シャフト 3 4 を片持ち状態として巻き取りリール 3 3 を次々にシャフト 3 4 から取り外せることにより、複数の巻き取りリール 3 3 が軸支された重いシャフト 3 4 を複数人の作業員で軸受フレーム 7 0、8 0 から外す作業を行わずにすみ、1 人の作業員で複数の巻き取りリール 3 3 を容易かつ迅速に取り外すことが可能となる。

なお、図 2 および図 6 に示した本発明の圧着装置の実施例では、スリッター 3 0 を機能させていない状態では、幅広の圧着製品を巻き取りロール 1 5 に巻き取る操作を行ない、スリッター 3 0 を機能させて細幅圧着製品に切断分割する場合には、細幅圧着製品を 1 本ずつ複数の巻き取りリール 3 3 に巻き取る操作を行えるようにしている。この場合、図 1 1 および図 1 2 に示した軸受フレーム 7 0、8 0 に、巻き取りリール 3 3 を軸支するシャフト 3 4 と、巻き取りロール 1 5 とが、相互に取り替え可能にセットできるようにしておくことにより、幅広圧着製品の圧着操作と細幅圧着製品への切断分割操作とを必要に応じて簡単に切り替え

ることが可能となる。

このようにして裁断された細幅圧着製品 3 2 b（幅 3 6 mm）は、例えば図 1 4 または図 1 5 に示したような投与剤化装置を用いて例えば円形の積層フィルム状の投与剤とすることができる。

図 1 4 の投与剤化装置 9 0 においては、図 6 のリール 3 3 a, 3 3 b にロール状に巻かれた細幅圧着製品 3 2 b、すなわち一方の樹脂フィルムが剥離され、残された樹脂フィルム 9 1 の表面に複数投与剤層 9 2 が保持されている圧着製品が間欠的に巻き出され、残された樹脂フィルム 9 1 をフィルム剥離ロール 9 3 によって剥離して投与剤層 9 2 のみとする。次いでこの複数投与剤層 9 2 は打ち抜き装置 9 4 により例えば直径 1 5 mm の円形に打ち抜かれる。打ち抜き装置 9 4 は、上下に往復移動する切断刃 9 4 a とこの切断刃が貫通する貫通孔を備えた固定板 9 4 b とからなり、間欠移動してきた投与剤層 9 2 が打ち抜き装置 9 4 の位置で静止したときに、切断刃 9 4 a が上方に移動して固定板 9 4 b の貫通孔を貫通することで、投与剤層 9 2 から直径 1 5 mm の円形が打ち抜かれる。打ち抜かれた円形投与剤層は、固定板 9 4 b の上方に配設された吸着パッド 9 5 により吸い取られ、コンベア（図示せず）上に落とされて包装工程へ送られる。円形投与剤層が引き剥がされた後の残りの投与剤層カス 9 2 b は、カス巻き取りロール 9 6 として巻き取られる。

図 1 5 の投与剤化装置 1 0 0 においては、図 6 のリール 3 3 a, 3 3 b にロール状に巻かれた細幅圧着製品 3 2 b、すなわち一方の樹脂フィルムが剥離され、残された樹脂フィルム 9 1 の表面に複数投与剤層 9 2 が保持されている圧着製品が連続して巻き出され、打ち抜き装置 1 0 1 へ送られる。打ち抜き装置 1 0 1 は、回転するロール外周面に例えば直径 1 5 mm の円形の切断刃 1 0 2 a が突出している切断刃ロール 1 0 2 と、アンビルロール 1 0 3 とからなり、これらのロール 1 0 2、1 0 3 の間に圧着製品が連続して挿入され、ロール 1 0 2 と 1 0 3 の間に挟まれた状態で圧着製品が静止したときに、切断刃ロール 1 0 2 から突出する切断刃 1 0 2 a により、樹脂フィルム 9 1 の裏面まで到達しないように投与剤層 9 2 のみを打ち抜く。切断刃 1 0 2 a による切断深さは、切断刃ロール 1 0 2 とアンビルロール 1 0 3 とのクリアランスを調整することで制御することができ

る。図15においては、理解しやすくするために切断刃ロール102とアンビルロール103との距離を離して図示しているが、実際の切断動作は切断刃ロール102を一点鎖線で示す位置に配置して行われる。切断刃102aで投与剤層のみが打ち抜かれた状態では、切断刃の形状に対応する円形の切り込み92aが投与剤層92に形成されているだけで、投与剤層92は樹脂フィルム91表面に保持された状態のままである。この状態で、樹脂フィルムと投与剤層がアンビルロール103の回転に伴って回動し、吸着パッド104の配設位置まで移動したときに、吸着パッド104がアンビルロール103方向に移動し、円形の切り込み92aで囲まれた投与剤層92を吸い取って樹脂フィルム91から引き剥がし、コンベア（図示せず）上に落とされて包装工程へ送られる。円形投与剤層が引き剥がされた後の残りの投与剤層カス92bは、樹脂フィルム91とともにカス巻き取りロール105として巻き取られる。

投与剤化装置90や100により製造される積層フィルム状の投与剤の最終製品は、その両面から樹脂フィルムが剥離された状態とされている。したがって、圧着工程で重ね合わせた二つの樹脂フィルムは最終的にその両方が剥離されることになる。

しかしながら、積層フィルム状の投与剤の最終製品形状としては、所定寸法の複数投与剤層が樹脂フィルム表面上に付着されていて、投与剤服用者が樹脂フィルムから投与剤層を剥がして服用するような製品形状とする場合もある。かような最終製品形状とする場合には、圧着工程で重ね合わせた二つの樹脂フィルムの一方のみを剥離除去すればよいことになる。

投与剤層を保持するためのベースフィルムとなる樹脂フィルムとしては、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、共重合ポリエステル、ポリイミド、ポリプロピレン、セルローストリアセテート、酢酸ビニル樹脂、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリプロピレン、トリアセテート、フッ素樹脂（ETFE、PFA、FEP）等の樹脂からなるフィルムから適宜選択して使用することができる。特に、ポリエチレンテレフタレート（PET）が好ましく使用できる。

本発明の圧着装置で圧着した後に、剥離ロールで剥離される樹脂フィルムには

、少なくとも投与剤層が形成される面（表面）に疎水性物質をコーティングすることにより予め剥離処理を施して、投与剤層から樹脂フィルムを剥離しやすくしておくことが望ましい。また、投与剤層を保持している樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムとする場合は、ロール状に巻いた状態では、投与剤層が形成されていない樹脂フィルム面（裏面）も投与剤層と接することになる。このとき、樹脂フィルム裏面が投与剤層から容易に剥がれないと、ロールフィルムを巻き戻し難くなる。そのため、投与剤層を保持している樹脂フィルムをロールフィルムとする場合、剥離される樹脂フィルムには、投与剤層が形成される表面とその反対側の裏面との両面に予め剥離処理を施しておくことが望ましく、一方、剥離されずに投与剤層を保持している樹脂フィルムには、少なくとも投与剤層が形成されない裏面に予め剥離処理を施しておくことが望ましい。

剥離処理するに際して樹脂フィルムにコーティングする疎水性物質としては、食品添加物の規格基準に適合するシリコーン樹脂やワックス（蜜ロウ）等が使用できるほか、アルミ箔や錫箔等の金属箔でコーティングすることもできる。』

以上の説明では、単層または複数層の投与剤層を保持した樹脂フィルムを一旦ロール状に巻いてロールフィルムとしたもの同士を圧着するパッチ式操作を例に挙げて本発明を説明した。しかしながら、複数の塗工装置を使用して、各塗工装置で得られた投与剤層形成樹脂フィルムをロールフィルムとすることなくそのまま圧着したり、さらには、このようにして得られた複数層の投与剤層を保持した樹脂フィルムをロールフィルムとすることなくそのまま、単層または複数層からなる投与剤層が形成されたもう一つの樹脂フィルムと圧着する連続式操作によっても本発明を実施することが可能である。

上述した図1の実施形態では、塗工装置200で得られた投与剤層形成樹脂フィルム210を巻き取りロール206で一旦ロール状に巻き取ってロールフィルムとした後、図2の圧着装置10でもう一つの投与剤層形成樹脂フィルムと圧着させている。しかしながら、図16に示したように、塗工装置200の乾燥炉205から送出される投与剤層形成樹脂フィルム210をロール状に巻き取る前に、この投与剤層形成樹脂フィルムともう一つの投与剤層形成樹脂フィルム211とを、乾燥炉205の出口近傍で直接圧着することも可能である。すなわち、二

つの投与剤層形成樹脂フィルム 210、211 をそれらの投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて、塗工装置の乾燥炉 205 出口近傍に設置した一組の押圧ロール 212、212 に通して樹脂フィルムの裏面から加圧することによって、直接圧着品を得ることができる。この圧着品を剥離ロール 213 に通過させて上面の樹脂フィルムを剥離し、剥離した樹脂フィルムを巻き取り軸 214 により巻き取って樹脂フィルムを連続的に剥離した後、巻き取りロール 206 によりロール状に巻き取ることで、複数投与剤層保持ロールフィルム 215、すなわち本発明に係る積層フィルム状可食性口腔内投与剤を保持するロールフィルムとすることができる。

本発明方法により製造される積層フィルム状の口腔内投与剤の積層構造は特に限定されるものではなく、所望の薬効あるいは機能を発現させるのに好適な各種の層を適宜の数で積層させることができる。一般的なフィルム状口腔内投与剤の積層構造は、最外層を構成するコーティング層、投与剤の基剤と有効成分を含有する薬物層、さらに要すれば支持層等が順次積層されて構成されている。本明細書では、“可食性”を食品および食品添加物として認められている物質及び／又は経口投与が認められている医薬品および医薬品添加物のみからなるものとし、可食性のコーティング層、可食性の薬物層、可食性の支持層等を総称する用語として“可食性口腔内投与剤層”またはそれを省略して単に“投与剤層”という用語を使用している。

可食性のコーティング層は、フィルム状口腔内投与剤の表面を保護する機能、あるいは貼付剤として用いる場合の口腔内粘膜への粘着機能をもたらすものであり、例えば下記のごとき物質が単独または適宜組み合わせて使用できる。

ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、デンプン、キサンタンガム、カラヤガム、ヒドロキシプロピルセルロース、水不溶性メタクリル酸共重合体、メタクリル酸エチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸ジメチルアミノエチル・メタクリル酸メチル共重合体、カルボキシビニルポリマー（商品名：カーボポール）、トラガント、アラビアゴム、ローカストビーンズガム、グアーガム、デキストリン、デキストラン、アミロース、プルラン、キトサン、カゼイン、アルギ

ン酸アルキルエステル等。

可食性の薬物層において有効成分とともに用いる基剤としては、例えば下記のごとき物質が単独または適宜組み合わせ使用できる。

ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、デンプン、キサンタンガム、カラヤガム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カンテン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、酢酸フタル酸セルロース（別名：セルロースアセテートフタレート、CAP）、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー（商品名：カーボポール）、トラガント、アラビアゴム、ローカストビーンズガム、グアーガム、カラギーナン（カラゲナン）、デキストリン、デキストラン、アミロース、カルボキシメチルセルロースカリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、プルラン、キトサン、デンプン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルスターチ、プランタゴ種皮、ガラクトマンナン、オイドラギット、カゼイン、アルギン酸アルキルエステル等。

可食性の支持層は、口腔内の非ターゲット部分に有効成分が溶出しないようにするためのものであり、例えば下記のごとき物質を単独または適宜組み合わせ、口腔内で難溶解性または不溶解性の層にすることにより目的を達成することができる。

ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カンテン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、酢酸フタル酸セルロース（別名：セルロースアセテートフタレート、CAP）、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ローカストビーンズガム、グアーガム、カラギーナン（カラゲナン）、カルボキシメチルセルロースカリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロ

ースカルシウム、セラック系樹脂（セラック、白色透明セラック）、デンプン、酢酸セルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルメチルセルロース、カルボキシメチルスターチ、プランタゴ種皮、ガラクトマンナン、オイドラギット等。

本発明方法により製造される積層フィルム状の口腔内投与剤においては、相互に密着させる各投与剤層（可食性のコーティング層、薬物層、支持層等）の各層には、上述のごとき可食性の物質のうち、少なくとも熱可塑性の性質を呈する物質を1種類以上含むことが望ましい。この熱可塑性物質を含むことによって、加温により投与剤層が若干軟化して確実に密着するようになる。特に熱可塑性の顕著な可食性の物質としては、例えば下記のごとき物質が挙げられ、これら可食性の熱可塑性物質から選択して単独または適宜組み合わせさせて密着させる相互の各投与剤層に含まれるようにするのが望ましい。

アミロース、カルボキシメチルセルロースカリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、アルギン酸アルキルエステル、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、オイドラキット、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルセルロース、カンテン、ゼラチン、セラック、デキストラン、デキストリン、デンプン、トラガント、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルピロリドン、メタクリル酸共重合体、メチルセルロースフタレート等。

本発明の積層フィルム状口腔内投与剤において、可食性の薬物層に含有させる有効成分として使用できる医薬品の例としては、下記のごとき薬剤が挙げられる。

中枢神経系用薬（催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛消炎剤、興奮剤、覚せい剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、総合感冒剤等）、末梢神経系用薬（局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自律神経剤、鎮けい剤等）、感覚器官用薬（眼科用剤、鎮量剤等）、循環器官用薬（強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、高脂血症用剤等）、呼吸器官用薬（呼吸促進剤

、鎮咳剤、去たん剤、気管支拡張剤、含漱剤等）、消化器官用薬（止しゃ剤、整腸剤、消化性潰瘍用剤、下剤、浣腸剤等）、ホルモン剤（唾液腺ホルモン剤、甲状腺・副甲状腺ホルモン剤、タンパク同化ステロイド剤、副腎ホルモン剤、卵胞ホルモンおよび黄体ホルモン剤、混合ホルモン剤等）、泌尿生殖器および肛門用薬（子宮収縮剤、避妊剤、痔疾用剤等）、外皮用薬（メトキサレン等）、歯科口腔用薬（歯科用抗生物質製剤等）、ビタミン剤、滋養強壮薬（無機質製剤等）、血液・体液用薬（血液凝固阻止剤等）、肝臓疾患用剤、解毒剤、痛風治療剤、糖尿病用剤、細胞賦活用薬、腫瘍用薬（アルキル化剤、代謝拮抗剤等）、アレルギー用薬（抗ヒスタミン剤等）、生薬、漢方製剤、抗生物質製剤、抗ウイルス剤、駆虫剤、アルカロイド系麻薬（アヘンアルカロイド系製剤、コカアルカロイド系製剤等）、非アルカロイド系麻薬（クエン酸フェンタニルなどの合成麻薬）等。

また、薬物層に含有させる有効成分としては、消臭作用や健康維持効果等の作用を有する医薬部外品、化粧品、健康食品等の口腔内投与物も挙げられる。

本発明方法により製造される積層フィルム状口腔内投与剤の各投与剤層である可食性のコーティング層、薬物層、支持層は、上述の成分を例えば下記のごとき溶媒に溶解または分散させたものを用いて投与剤層形成工程において塗布乾燥させることにより得られる。

水、エタノール、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸n-ブチル、t-ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチルー1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチルー1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、テトラヒドロラン、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1, 2-ジクロロエテン、ジクロロメタン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、

テトラリン、トルエン、1, 1, 2-トリクロロエテン、キシレン、1, 1-ジエトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、イソオクタン、イソプロピルエーテル、メチルイソプロピルケトン、メチルテトラヒドロフラン、石油エーテル、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、塩化メチレン等。これらの溶媒の中では、エタノール、水、酢酸エチルまたはこれら溶媒を組み合わせたもの（例えば、エタノール-水混合物、エタノール-酢酸エチル混合物）が最も好ましく使用される。

また、本発明方法により製造される積層フィルム状の口腔内投与剤の各投与剤層には、必要に応じてポリエチレングリコール（マクロゴール）、グリセリン、プロピレングリコール等の可塑剤、矯味剤、矯臭剤、着色剤等の可食性の添加剤を添加することができる。矯味剤としては、サッカリン、グリチルリチン酸、白糖、果糖、マンニトール等の甘味剤、メントール、ハッカ油等の清涼化剤、クエン酸、酒石酸、フマル酸等の酸味を与える有機酸化合物等を使用できる。矯臭剤としては、天然または合成の香料を使用することができる。着色剤としては、食用レーキ等の通常製剤に用いられるものを使用できる。

### 実 施 例

本発明による極めて薄い可食性口腔内投与剤層が積層された多層構造を有する積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法として、フィルム状のトローチ剤の製造例を以下に示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 〈コーティング層調製液の調製〉

適量の精製水にプルラン20.0重量部およびD-ソルビトール5.0重量部を加えて攪拌溶解して可食性のコーティング層調製液とした。

#### 〈薬物層 I 調製液の調製〉

適量のエタノールに、塩化セチルピリジニウム1.5重量部、マレイン酸クロルフェニラミン1.5重量部、マクロゴール4004.5重量部、1-メントール2.5重量部、ポリビニルピロリドンK9022.5重量部およびヒドロキシプロピルセルロース59.0重量部を加えて攪拌溶解し、これに、適量の精製水にグリチルリチン酸二カリウム3.8重量部、サッカリンナトリウム0.5重量

部を加えて攪拌溶解したものを加えて、更に攪拌混合して可食性の薬物層 I 調製液とした。

#### 〈薬物層II調製液の調製〉

適量のエタノールに、塩化セチルピリジニウム 4.5 重量部、マレイン酸クロルフェニラミン 4.5 重量部、タンニン酸 7.0 重量部、マクロゴール 400 13.5 重量部、1-メントール 7.5 重量部、ポリビニルピロリドン K90 67.5 重量部およびヒドロキシプロピルセルロース 182.0 重量部を加えて攪拌溶解し、これに、適量の精製水にグリチルリチン酸二カリウム 11.2 重量部、サッカリンナトリウム 1.5 重量部を加えて攪拌溶解したものを加えて、更に攪拌混合して可食性の薬物層 II 調製液とした。

#### 〈投与剤層形成工程〉

##### (1) コーティング層 + 薬物層 I の塗布

##### (1)-1 : コーティング層の形成

図 1 の塗工装置 200 の巻き出しロール 201 に、裏面をシリコーン剥離処理したポリエチレンテレフタレート (PET) フィルムをセットし、ダム部 207 にコーティング層調製液を供給して、ポリエチレンテレフタレートフィルムの表面 (シリコーン剥離処理していない面) に可食性のコーティング層調製液を塗布した。このときのドクターロール 204 とポリエチレンテレフタレートフィルムとのクリアランスを  $30\ \mu\text{m}$ 、塗工量を  $30\ \text{g}/\text{m}^2$ 、乾燥炉 205 での乾燥温度を  $60^\circ\text{C}$  とし、厚さ  $8\sim 12\ \mu\text{m}$  のコーティング層を形成したポリエチレンテレフタレートフィルム  $200\text{m} + \alpha$  (ロス長さ相当分) を巻き取りロール 206 にロール状に巻き取った。

##### (1)-2 : コーティング層の上への薬物層 I の塗布

上記 (1)-1 で得られたロール状に巻かれたコーティング層形成ポリエチレンテレフタレートフィルムを、図 1 の塗工装置 200 の巻き出しロール 201 にセットし、ダム部 207 に薬物層 I 調製液を供給して、コーティング層の上に可食性の薬物層 I 調製液を塗布した。このときのドクターロール 204 とポリエチレンテレフタレートフィルムとのクリアランスを  $500\ \mu\text{m}$ 、塗工量を  $280\ \text{g}/\text{m}^2$  とし、厚さ  $55\sim 75\ \mu\text{m}$  の薬物層 I を形成したポリエチレンテレフタレートフ

フィルム約200mを巻き取りロール206にロール状に巻き取った。かくして得られた中間品Aの積層構造を図17(A)に示す。

## (2) 薬物層IIの塗布

図1の塗工装置200の巻き出しロール201に、両面をシリコーン剥離処理したポリエチレンテレフタレートフィルムをセットし、ダム部207に薬物層II調製液を供給して、ポリエチレンテレフタレートフィルムの表面に可食性の薬物層II調製液を塗布した。このときのドクターロール204とポリエチレンテレフタレートフィルムのクリアランスを $550\mu\text{m}$ 、塗工量を $320\text{g}/\text{m}^2$ とし、厚さ $55\sim 75\mu\text{m}$ の薬物層IIを形成したポリエチレンテレフタレートフィルム $400\text{m}+\beta$ （ロス長さ相当分）を巻き取りロール206にロール状に巻き取った。かくして得られた中間品Bの積層構造を図17(B)に示す。

### 〈投与剤層密着加工工程〉

#### (1) 第1工程

図2の圧着装置10の上部巻き出しロール18にロール状に巻かれた中間品B（約400m）をセットし、下部巻き出しロール20にロール状に巻かれた中間品A（約200m）をセットし、巻き出した中間品Aの投与剤層と中間品Bの投与剤層が対向するようにして一組の押圧ロール11、11の間に通し、投与剤層の圧着温度 $65^\circ\text{C}$ 、圧力 $0.3\text{MPa}$ で投与剤層同士を密着させて積層した。

押圧ロール11、11を通過した後の圧着品の上面に位置する中間品Bのポリエチレンテレフタレートフィルムのみを、剥離ロール13の周面に沿って引き込み、剥離フィルム巻き取り軸14により巻き取って積層品から剥離した後、圧着品を巻き取りロール15でロール状に巻き取った。ポリエチレンテレフタレートフィルムを剥離した際の圧着品の温度は、自然放熱により $50^\circ\text{C}$ であった。かくして得られた中間品C（約200m）の積層構造を図17(C)に示す。

この第1工程終了時には、上部巻き出しロール18には中間品B約400mのうちの200mがセットされた状態に残り、下部巻き出しロール20には中間品A約200mの全量が巻き出された状態となっている。

#### (2) 第2工程

上記第1工程終了後、得られたロール状に巻かれた中間品C（約200m）を

、図2の圧着装置10の下部巻き出しロール20にセットした。上部巻き出しロール18にはロール状に巻かれた中間品Bの残り約200mがセットされている。

この状態で、巻き出した中間品Bの投与剤層と中間品Cの投与剤層が対向するようにして、第1工程と同じ温度圧力条件で、一組の押圧ロール11、11の間に通し、投与剤層同士を密着させて積層した。

押圧ロール11、11を通過した後の圧着品の上面に位置する中間品Bのポリエチレンテレフタレートフィルムのみを、剥離ロール13の周面に沿って引き込み、剥離フィルム巻き取り軸14により巻き取って圧着品から剥離した後、圧着品を巻き取りロール15でロール状に巻き取った。剥離の際の圧着品の温度も第1工程とほぼ同じであった。かくして得られた圧着品を、100mずつ別々にロール状に巻き、中間品D(100m)と中間品D'(100m)とした。これら中間品DとD'は、図17(D)に示すような全く同じ積層構造を有している。

### (3)第3工程

上記第2工程で得られたロール状に巻かれた同じ構成の中間品D(100m)と中間品D'(100m)を図6のごとく圧着装置10の上部巻き出しロール18と下部巻き出しロール20にそれぞれセットし、巻き出した中間品DとD'の投与剤層が対向するようにして、第1工程と同じ温度圧力条件で、一組の押圧ロール11、11の間に通し、投与剤層同士を密着させて積層した。

押圧ロール11、11を通過した後の圧着品の上面に位置する中間品Dのポリエチレンテレフタレートフィルムのみを、剥離ロール13の周面に沿って引き込み、剥離フィルム巻き取り軸14により巻き取って圧着品から剥離した後、ロール16に接しているスリッター31を通過させ裁断し、その裁断された細幅圧着品を交互にシャフト34aにセットした巻き取りリール33aとシャフト34bにセットした巻き取りリール33bとにそれぞれ巻き取った。剥離の際の圧着品の温度も第1工程とほぼ同じであった。かくして得られた中間品Eの積層構造を図17(E)に示す。

### 〈投与剤打ち抜き工程〉

上記中間品Eとして得られたフィルム状積層品である積層フィルム状可食性投

与剤を、図 1 5 に示した投与剤化装置 1 0 0 を用いて、直径 1 5 mm の円形切断刃 1 0 2 a を用いて、ポリエチレンテレフタレートフィルムの裏面まで到達しないようにして積層投与剤層のみを打ち抜く方法、あるいは、中間品 E として得られたフィルム状積層品から裏面のポリエチレンテレフタレートフィルムを剥離して積層投与剤層のみとした後、図 1 4 に示した投与剤化装置 9 0 を用いて円形切断刃 9 4 a で打ち抜く方法により、円形のフィルム状トローチ剤を得た。

かくして得られたフィルム状トローチ剤の断面を、「デジタルマイクロスコープ BS-D 8 0 0 0 II」（ソニック（株）製商品名）を用いて観察した顕微鏡写真を図 1 8 に「本発明法」として示した。また、比較のために、図 1 の塗工装置 2 0 0 を用いて得られた同様の積層投与剤層を有する従来のフィルム状積層品の断面を同様に観察した結果を図 1 8 に「積層塗布法」として示した。本発明法により得られた断面は、各投与剤層の境界 X、X が明瞭に見え、積層された投与剤層が明確に判別できるのに対して、従来の「積層塗布法」により得られた断面は、各投与剤層の境界 Y、Y が不明瞭でばやけて見え、積層された投与剤層が判別できない。その理由は、塗布・乾燥した下層の投与剤層の上に、さらに投与剤層調製液を積層塗布した場合、重ね塗りした投与剤層調製液の溶媒が下層の投与剤層に浸透し溶着するためと考えられる。

重ね塗りした投与剤層調製液の溶媒が下層の投与剤層に浸透すると、溶媒とともに調製液中の有効成分が下層の投与剤層へ移行する現象も起こりうる。かような現象は、例えば同じ有効成分を各投与剤層ごとに濃度を変えて含有させようとする場合に障害となる。すなわち、積層構造の外側に低濃度、内側に高濃度の有効成分を含有させるように積層塗布する各投与剤層調製液中の有効成分含有量を調整しても、それらの境界面で溶媒の浸透に伴う有効成分の移行が生じると、各投与剤層での有効成分濃度の制御が精度よくできないことになる。これに対して本発明による圧着法での積層構造は、各投与剤層が境界面で明確に区分されているため、溶媒の浸透やそれに伴う有効成分の移行が起こりにく、各投与剤層での有効成分濃度の制御も精度よく行うことができる。

### 産業上の利用可能性

以上詳述したところからわかるように、圧着法を用いた本発明の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法によれば、可食性口腔内投与剤層調製液の塗布・乾燥を繰り返し行って多層構造とする従来の積層塗布法に比べて、医薬製剤等に要求される量的精度が向上し、しかも乾燥工程等にも時間的制約が生ずることがなく、生産性に優れた、極めて薄い層が積層された多層構造を有する積層フィルム状の可食性口腔内投与剤を得ることができる。

さらに、従来の積層塗布法により得られた積層構造が、積層された各可食性口腔内投与剤層の境界が不明瞭でぼやけて見えるのに対して、本発明の方法により得られた積層構造は、各可食性口腔内投与剤層の境界が明確に識別でき、かような積層構造は本発明により初めて得られる積層フィルム状の可食性口腔内投与剤の新規な構造といえることができる。また、積層された各可食性口腔内投与剤層の境界が明確に識別できることは、各可食性口腔内投与剤層がその境界付近で混ざり合わずに明確に区分されていることを意味しており、これによって、各可食性口腔内投与剤層での有効成分濃度の制御を精度よく行うことが可能となる。

本発明の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法によれば、フィルム状可食性口腔内投与剤は、それだけで自立してフィルムを形成できる強度を持っているので、剥離される一方の樹脂フィルムに可食性口腔内投与剤層が付着してしまい、意図した他方（もう一方）の樹脂フィルムに可食性口腔内投与剤層を保持できなくなるといったトラブルが生じやすいが、相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを一对の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとともに、可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、意図した他方の樹脂フィルムに口腔内投与剤層を確実に保持させることができるようになり、生産性に優れた積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法が提供できる。』

さらにまた本発明の圧着装置によれば、積層フィルム状可食性口腔内投与剤は、前述したように、それだけで自立してフィルムを形成できる強度を持っている

ので、剥離すべき一方の樹脂フィルムの方に可食性口腔内投与剤層が付着してしまうというトラブルが生じやすいが、一对の押圧ロールから送出される樹脂フィルムの搬送方向に沿った位置に剥離ロールを設け、その剥離ロールの直径を6 cm以下と小さくし、剥離すべき一方の樹脂フィルムのみを他方の樹脂フィルムの搬送方向と異なる方向に引き込んで剥離させることにより、意図した他方の樹脂フィルムに可食性口腔内投与剤層を確実に保持させることができるようになり、生産性に優れた圧着装置が提供できる。

剥離される一方の樹脂フィルムの移動に伴って上記の剥離ロールを供回りするようにしたり、剥離ロールを起点として、剥離される一方の樹脂フィルムのみを、他方の樹脂フィルムの搬送方向と45度以上の角度をなして引き込む位置に上記の巻き取り軸を設けることにより、剥離すべき樹脂フィルムの剥離を円滑かつ確実に行うことができる。

また、可食性口腔内投与剤層がそれぞれ形成された2枚の樹脂フィルムを、一对の押圧ロールへそれぞれ供給する一对の巻き出しロールと、圧着品を巻き取る巻き取りロールの両方を、寸法および構造が略同じで、相互に取り替え可能とすれば、圧着品を巻き取りロールに巻き取って一旦ロールフィルムとしたものを、そのまま再度圧着装置の出発材料として巻き出しロールの位置にセットすることにより、多層構造のフィルム状可食性口腔内投与剤の形成をバッチ方式により簡便に実施することができる。

さらに、スリッターによって複数本に切断分割された圧着製品を、それぞれ対応する巻き取りリールで1本ずつ個別に巻き取るに際して、前後に互い違いに列をなして配置された巻き取りリールの巻き取り軸部を隙間なく並べる構成とすることにより、複数本に切断分割された細幅の圧着製品同士の間隔を空ける必要がないため、圧着製品に保持された口腔内投与剤層に歪み、シワ、亀裂等を生じさせることなく、細幅に切断分割された圧着製品を1本ずつ個別にかつ円滑に巻き取りリールに巻き取ることができる。

また、スリッターを機能させて細幅の複数本の圧着製品を1本ずつ個別に巻き取る巻き取りリールを軸支するシャフトと、圧着品を巻き取る巻き取りロールとを、相互に取り替え可能とすることにより、スリッターによる圧着製品の切断分

割操作と、スリッターを機能させないバッチ式の圧着操作とを必要に応じて簡単に切り替えることが可能となり、装置全体がコンパクトで設置面積も少なくてすむフィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置を提供できる。

さらに、複数の巻き取りリールを軸支するシャフトの両端をフレームにより支持し、シャフトの一端を一方のフレームに片持ちさせ、他端を支持する他方のフレームを起倒自在とすることにより、シャフトを片持ちさせた状態で、シャフトに軸支させる巻き取りリールのシャフトに対する取り付けや取り外しを簡便かつ迅速に行うことができ、複数の巻き取りリールを軸支しているシャフトごと移動させる必要がないため、作業性が極めてよい。

上記した各巻き取りリールをシャフトに対して回転可能に支持し、シャフトの一端側に配設されたスプリングにより各巻き取りリール側壁が押圧されてシャフトの他端側に付勢するように構成することにより、巻き取りリール側壁を押圧するスプリングによる付勢力によりシャフトの回転が巻き取りリールに伝達されるので、このスプリングの付勢力を調整することで、巻き取りリールがシャフトに対してスリップする程度を調整することができる。これによって、巻き取りリールへの樹脂フィルムの巻き取り量の変動に伴う巻き取り力の制御を簡単に行うことができ、高価な制御装置を設置する必要がない。

## 請 求 の 範 囲

1. 樹脂フィルムの表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層を塗布乾燥して形成する口腔内投与剤層形成工程と、

上記口腔内投与剤層形成工程で得られた同一成分または異種成分の可食性口腔内投与剤層を形成した二つの口腔内投与剤層形成樹脂フィルムを、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から一對の押圧ロールで加圧することにより、可食性口腔内投与剤層相互を密着させる口腔内投与剤層圧着工程と、

相互に密着した上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一對の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとともに、可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程と、

を含むことを特徴とする積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

2. 樹脂フィルムの表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層を塗布乾燥して形成する口腔内投与剤層形成工程と、

上記口腔内投与剤層形成工程で得られた同一成分または異種成分の可食性口腔内投与剤層を形成した二つの口腔内投与剤層形成樹脂フィルムを、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から一對の押圧ロールで加圧することにより、可食性口腔内投与剤層相互を密着させる口腔内投与剤層圧着工程と、

相互に密着した上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一對の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを前記搬送

方向と異なる方向に引き込むとともに、可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程と、

上記樹脂フィルム剥離工程で得られた密着した複数層の可食性口腔内投与剤層を保持している樹脂フィルムに、上記密着した複数層の可食性口腔内投与剤層と同一成分または異種成分の単層または複数層からなる可食性口腔内投与剤層が形成されたもう一つの樹脂フィルムを、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するようにさらに重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から一対の押圧ロールで加圧することにより、可食性口腔内投与剤層相互を密着させる多重口腔内投与剤層圧着工程と、

相互に密着した多重層の上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一対の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した多重層の可食性口腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとともに、多重層の可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離除去工程と、

を含むことを特徴とする積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

3. 樹脂フィルムの表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層を塗布乾燥して形成する口腔内投与剤層形成工程と、

上記口腔内投与剤層形成工程で得られた口腔内投与剤層形成樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成するロールフィルム形成工程と、

上記ロールフィルム形成工程で得られた同一成分または異種成分の可食性口腔内投与剤層を形成した二つのロールフィルムをそれぞれ巻き戻しながら、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から一対の押圧ロールで加圧することにより、可食性口腔内投与剤層相互を密着させるロールフィルム口腔内投与剤層圧着工程と、

相互に密着した上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一对の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとともに、可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程と、

を含むことを特徴とする積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

4. 樹脂フィルムの表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層を塗布乾燥して形成する口腔内投与剤層形成工程と、

上記口腔内投与剤層形成工程で得られた口腔内投与剤層形成樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成するロールフィルム形成工程と、

上記ロールフィルム形成工程で得られた同一成分または異種成分の可食性口腔内投与剤層を形成した二つのロールフィルムをそれぞれ巻き戻しながら、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から一对の押圧ロールで加圧することにより、可食性口腔内投与剤層相互を密着させるロールフィルム口腔内投与剤層圧着工程と、

相互に密着した上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一对の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとともに、可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程と、

上記樹脂フィルム剥離工程で得られた密着した複数層の可食性口腔内投与剤層を保持している樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成する複数口腔内投与剤層保持ロールフィルム形成工程と、

上記複数口腔内投与剤層保持ロールフィルム形成工程で得られた密着した複数層の可食性口腔内投与剤層を保持する複数口腔内投与剤層保持ロールフィルムと、上記密着した複数層の可食性口腔内投与剤層と同一成分または異種成分の単層または複数層からなる可食性口腔内投与剤層を保持しているもう一つのロールフィルムとをそれぞれ巻き戻しながら、各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から一对の押圧ロールで加圧することにより、可食性口腔内投与剤層相互を密着させるロールフィルム多重口腔内投与剤層圧着工程と、

相互に密着した多重層の上記可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムを上記一对の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させて搬送させながら、その搬送方向に設けた剥離ロールの周面に沿って、相互に密着した多重層の可食性口腔内投与剤層を挟む上記二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを前記搬送方向と異なる方向に引き込むとともに、多重層の可食性口腔内投与剤層を保持した他方の樹脂フィルムを前記搬送方向に搬送し続けることにより、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離除去工程と、

を含むことを特徴とする積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

5. 上記樹脂フィルム剥離工程で剥離される一方の樹脂フィルムには、少なくとも可食性口腔内投与剤層が形成される表面に予め剥離処理が施されていることを特徴とする請求の範囲 1 または 2 に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

6. 上記樹脂フィルム剥離除去工程で剥離される一方の樹脂フィルムには、少なくとも可食性口腔内投与剤層が形成される表面に予め剥離処理が施されていることを特徴とする請求の範囲 2 に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

7. 上記樹脂フィルム剥離工程で剥離される一方の樹脂フィルムには、可食性口腔内投与剤層が形成される表面とその反対側の裏面との両面に予め剥離処理が施されており、上記樹脂フィルム剥離工程で剥離されずに可食性口腔内投与剤層を保持している他方の樹脂フィルムには、少なくとも可食性口腔内投与

剤層が形成されない裏面に予め剥離処理が施されていることを特徴とする請求項 3 または 4 に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

8. 上記樹脂フィルム剥離除去工程で剥離される一方の樹脂フィルムには、可食性口腔内投与剤層が形成される表面とその反対側の裏面との両面に予め剥離処理が施されており、上記樹脂フィルム剥離除去工程で剥離されずに可食性口腔内投与剤層を保持している他方の樹脂フィルムには、少なくとも可食性口腔内投与剤層が形成されない裏面に予め剥離処理が施されていることを特徴とする請求の範囲 4 に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

9. 上記各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧する際の圧力を 0.05～1.5 MPa とすることを特徴とする請求の範囲 1～4 のいずれか 1 項に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

10. 上記各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧する際の可食性口腔内投与剤層の温度を 50℃～180℃ とすることを特徴とする請求の範囲 1～4 のいずれか 1 項に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

11. 上記可食性口腔内投与剤層相互を密着させた後、樹脂フィルムを密着した可食性口腔内投与剤層から剥離するまでに、相互に密着した上記可食性口腔内投与剤層を、上記各可食性口腔内投与剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧する際の可食性口腔内投与剤層の温度より 10℃ 以上冷却し、かつ、その冷却された可食性口腔内投与剤層の品温が 0℃ 以下にならないようにすることを特徴とする請求の範囲 10 に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

12. 相互に密着させる上記可食性口腔内投与剤層の各層には、可食性の熱可塑性物質を含有させることを特徴とする請求の範囲 10 に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

13. 上記可食性の熱可塑性物質は、アミロース、カルボキシメチルセルロースカリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、アルギン酸アルキルエステル、アルギン酸ナトリウム、

エチルセルロース、オイドラキット、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルセルロース、カンテン、ゼラチン、セラック、デキストラン、デキストリン、デンプン、トラガント、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルピロリドン、メタクリル酸共重合体およびメチルセルロースフタレートからなる群より選択された少なくとも一つであることを特徴とする請求の範囲 1 2 に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

1 4. 上記可食性口腔内投与剤層相互の圧着により形成された複数可食性口腔内投与剤層における各可食性口腔内投与剤層の厚さがそれぞれ 1 ~ 3 0 0  $\mu\text{m}$  の範囲にあることを特徴とする請求の範囲 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

1 5. 密着させた上記可食性口腔内投与剤層は自立性を有する積層フィルムであることを特徴とする請求の範囲 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

1 6. 相互に密着した可食性口腔内投与剤層を挟む二つの樹脂フィルムが、最終的に密着した可食性口腔内投与剤層から剥離されることを特徴とする請求の範囲 1 5 に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の製造方法。

1 7. 表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層がそれぞれ形成された 2 枚の樹脂フィルム同士を、可食性口腔内投与剤層が互いに対向するように重ね合わせた状態で引き込み、各樹脂フィルムの裏面から加圧する一対の押圧ロールと、

前記一対の押圧ロールの送出方向で、前記一対の押圧ロールの加圧部における接線方向に略一致させた位置に設けられた直径 6 cm 以下の剥離ロールと、

前記一対の押圧ロールから前記剥離ロールに向けて送出され相互に密着された複数可食性口腔内投与剤層を挟む前記 2 枚の樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを、上記剥離ロールの周面に沿って、前記一対の押圧ロールから前記剥離ロールに向かう搬送方向と異なる方向に引き込み剥離を行う巻き取り軸と、

前記一方の樹脂フィルムの剥離の際に、複数可食性口腔内投与剤層を保持した

他方の樹脂フィルムを、一対の押圧ロールから剥離ロールに向かう前記搬送方向に沿って搬送する搬送機構と、

を備えたことを特徴とする積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置。

18. 前記剥離ロールは、前記一方の樹脂フィルムの移動に伴って伴回りするように回動自在に設けられていることを特徴とする請求の範囲17記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置。

19. 前記剥離ロールを起点として、前記一方の樹脂フィルムのみを、前記他方の樹脂フィルムの搬送方向と45度以上の角度をなして引き込む位置に前記巻き取り軸が設けられていることを特徴とする請求の範囲17または18に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置。

20. 表面上に所定厚さの可食性口腔内投与剤層がそれぞれ形成された前記2枚の樹脂フィルムを前記一対の押圧ロールへそれぞれ供給する一対の巻き出しロールと、

前記一方の樹脂フィルムが前記剥離ロールにより剥離され、前記搬送機構により搬送されてきた複数可食性口腔内投与剤層を保持する前記他方の樹脂フィルムを巻き取る巻き取りロールとが設けられ、

かつ、前記巻き出しロールと巻き取りロールは、寸法および構造が略同じで、相互に取り替え可能とされていることを特徴とする請求の範囲17に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置。

21. 前記一方の樹脂フィルムが前記剥離ロールにより剥離され、前記搬送機構により搬送されてきた複数可食性口腔内投与剤層を保持する前記他方の樹脂フィルムを、搬送方向と平行に細幅に切断するスリッターと、

前記スリッターにより複数本に切断された複数可食性口腔内投与剤層を保持する細幅の前記他方の樹脂フィルムを1本ずつ個別に巻き取る複数の巻き取りリールとが設けられ、

かつ、前記複数の巻き取りリールは、その鰐部を除く巻き取り軸部が隙間なく前後に互い違いに列をなして配置されていることを特徴とする請求の範囲17に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置。

22. 前記一方の樹脂フィルムが前記剥離ロールにより剥離されて、前

記搬送機構により搬送されてきた複数可食性口腔内投与剤層を保持する前記他方の樹脂フィルムに対して、搬送方向と平行に細幅に切断するオン状態と、切断を行わないで通過させるオフ状態とに切り替え可能なスリッターが設けられると共に、

オン状態の前記スリッターによって複数本に切断された複数可食性口腔内投与剤層を保持する細幅の前記他方の樹脂フィルムを1本ずつ個別に巻き取る複数の巻き取りリールを軸支するシャフトと、オフ状態の前記スリッターを通過して切断されずに前記搬送機構により搬送されてきた複数可食性口腔内投与剤層を保持する前記他方の樹脂フィルムを巻き取る巻き取りロールとが、相互に取り替え可能とされていることを特徴とする請求の範囲17に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置。

23. 前記複数の巻き取りリールを軸支するシャフトはその両端がフレームにより支持され、前記シャフトの一端は前記フレームの一方に片持ち可能に支持されるとともに、片持ちされた前記シャフトの他端を支持する他方のフレームは起倒自在にされていることを特徴とする請求の範囲21または22に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置。

24. 前記各巻き取りリールは前記シャフトに対して回転可能に支持されるとともに、前記シャフトの一端側に配設されたスプリングにより各巻き取りリール側壁が押圧されて前記シャフトの他端側に付勢され、このスプリングによる付勢力によりシャフトの回転が巻き取りリールに伝達されるようにしたことを特徴とする請求の範囲21または22に記載の積層フィルム状可食性口腔内投与剤の圧着装置。

FIG. 1

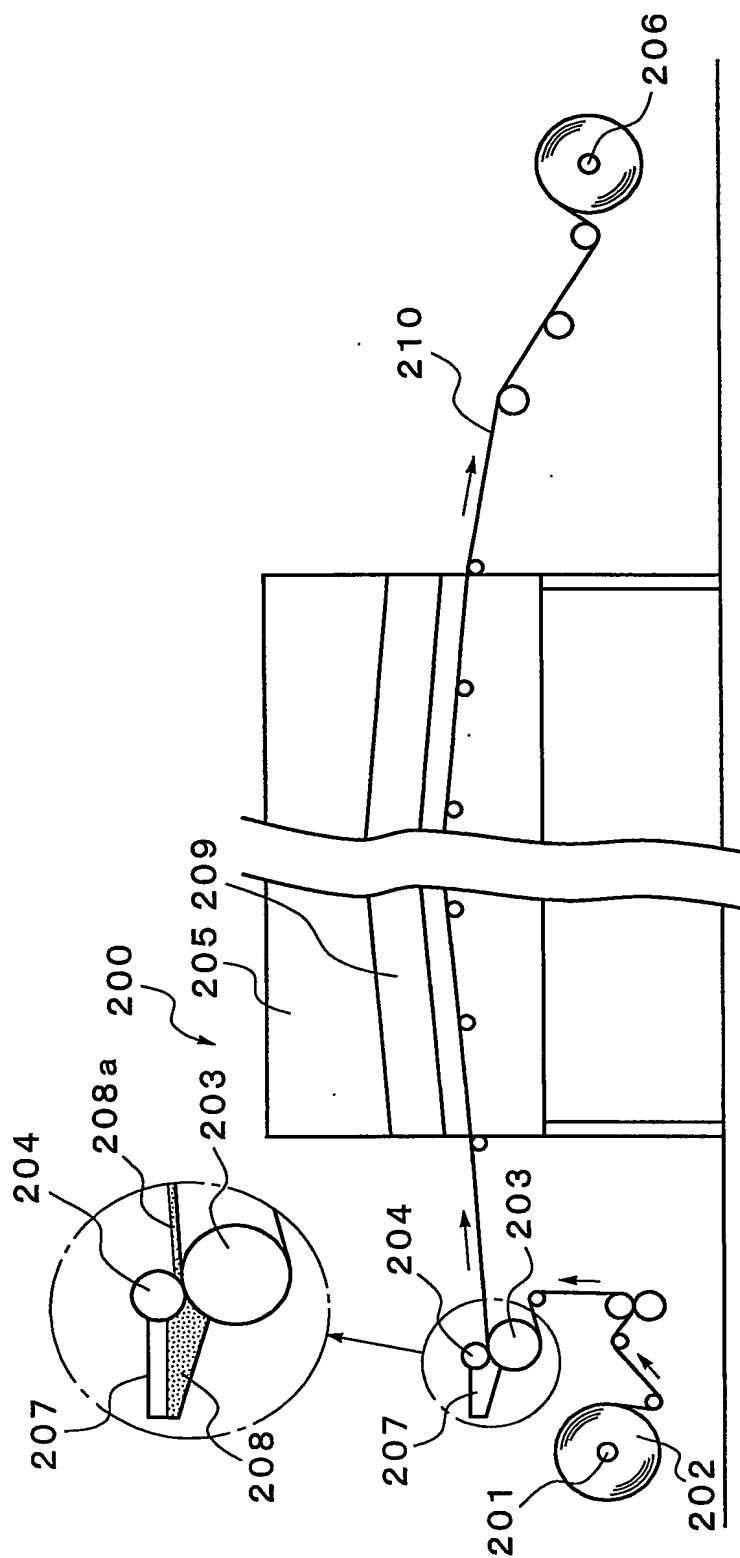


FIG. 2

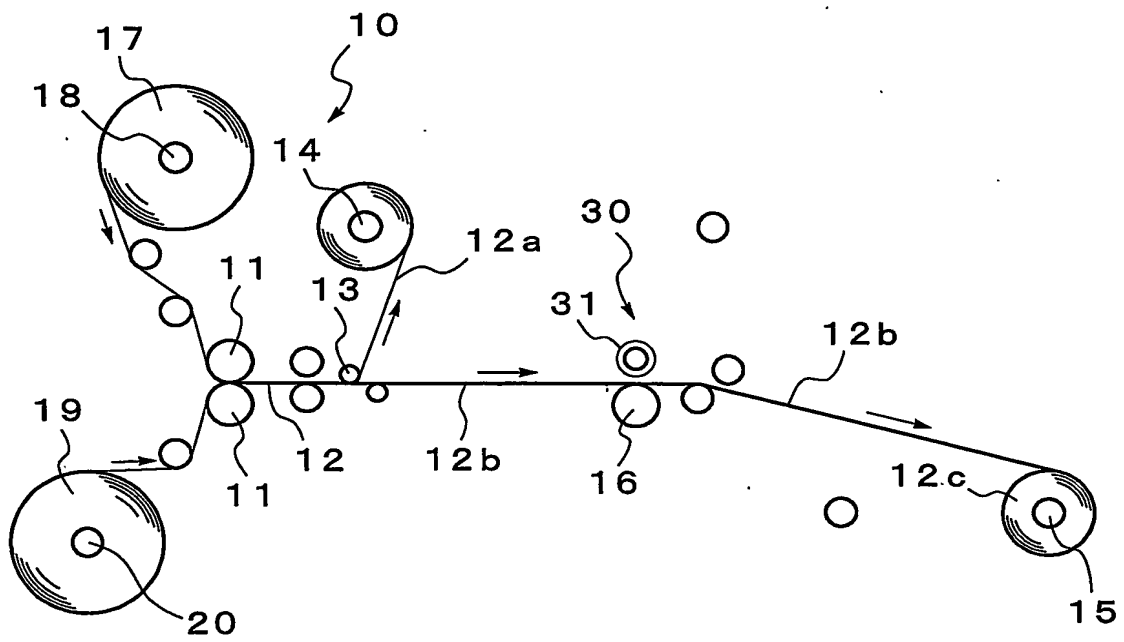


FIG. 3

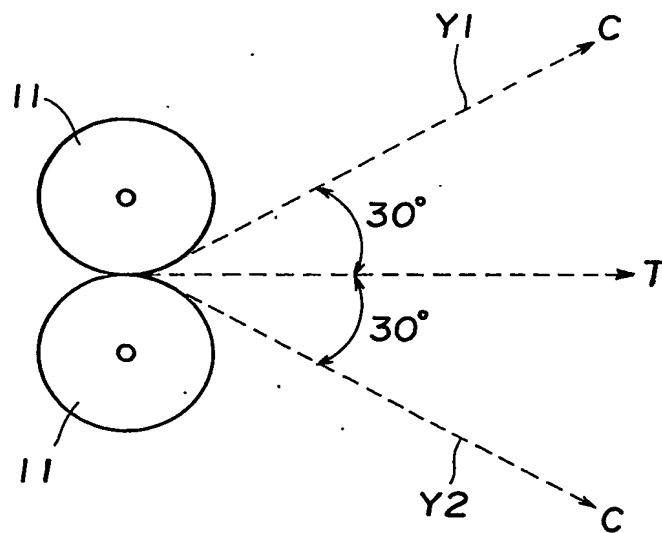


FIG. 4

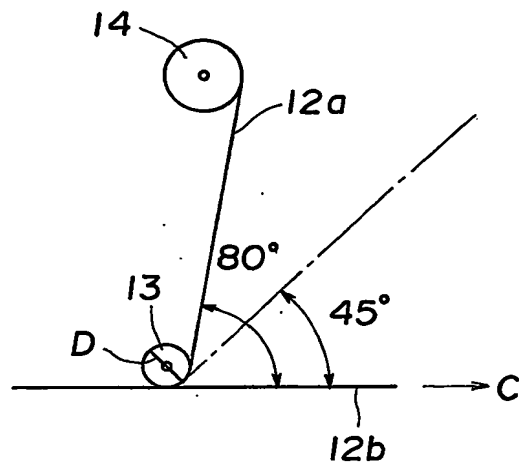


FIG. 5

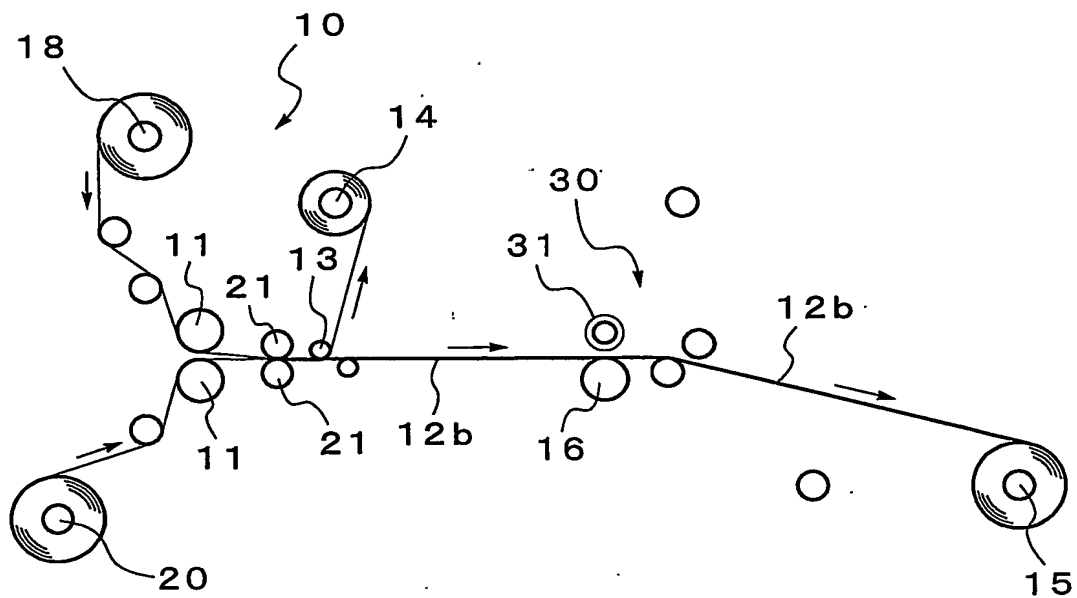


FIG. 6

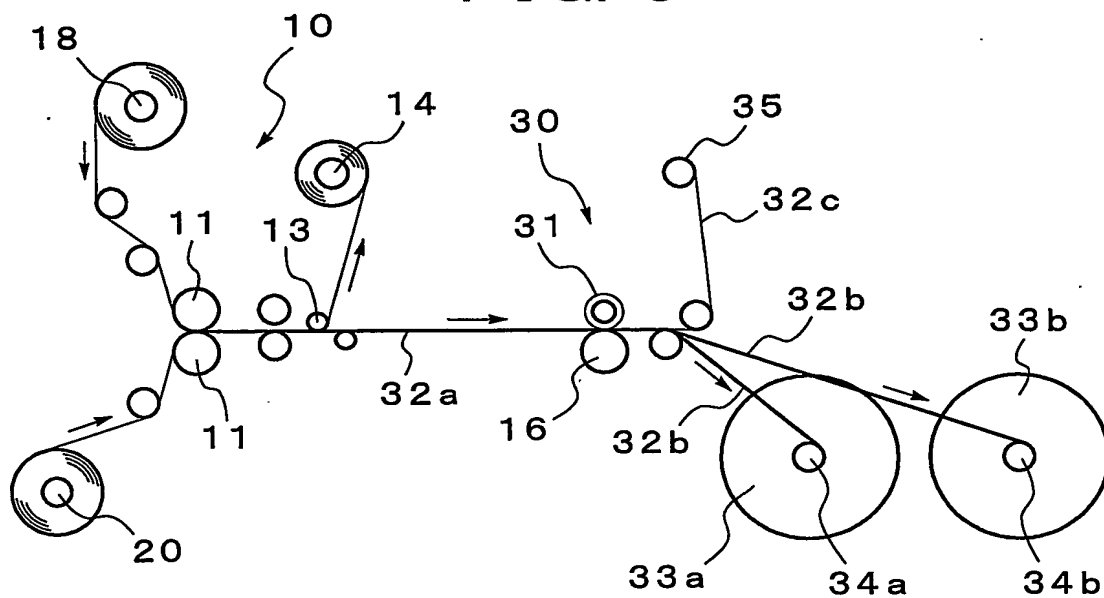


FIG. 7

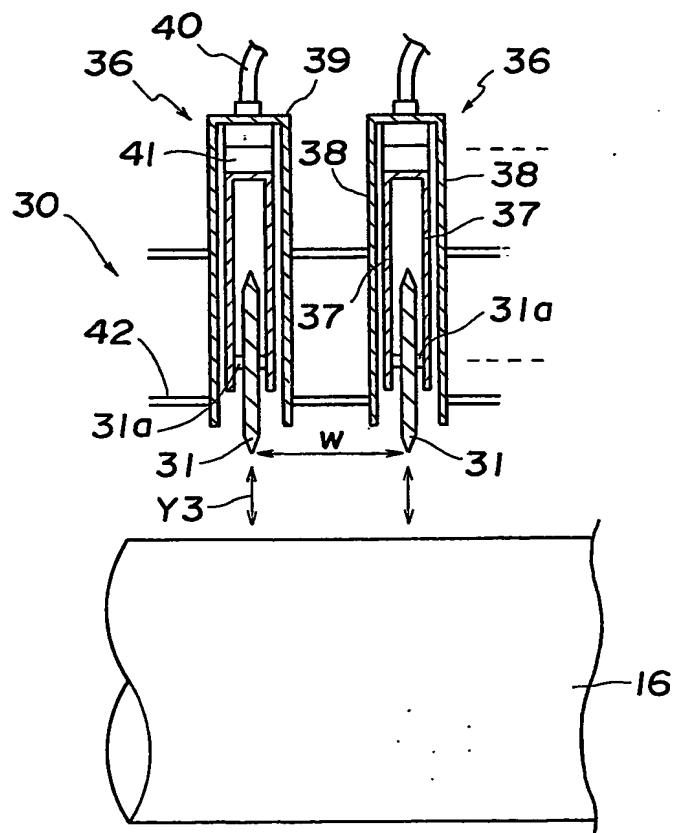


FIG. 8

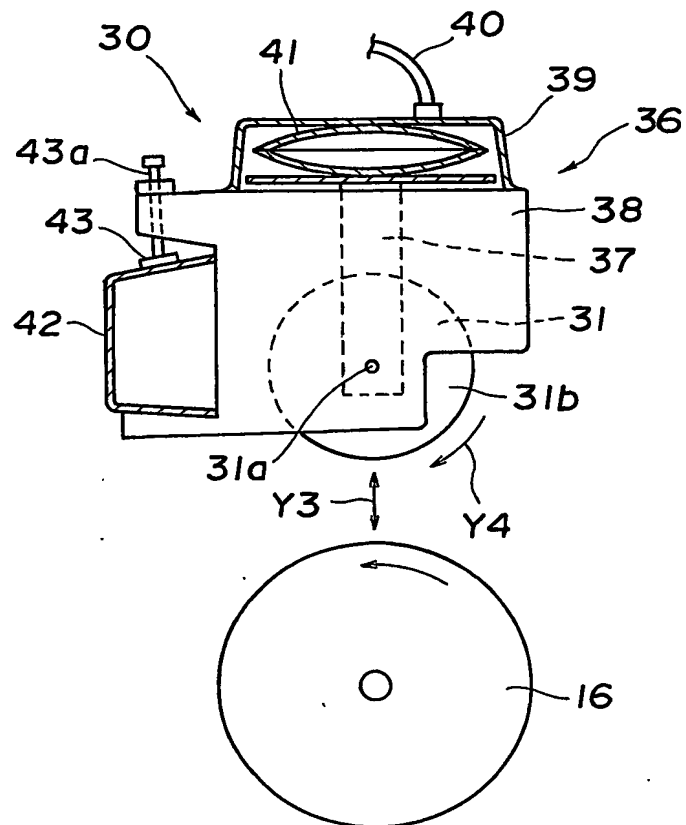


FIG. 9

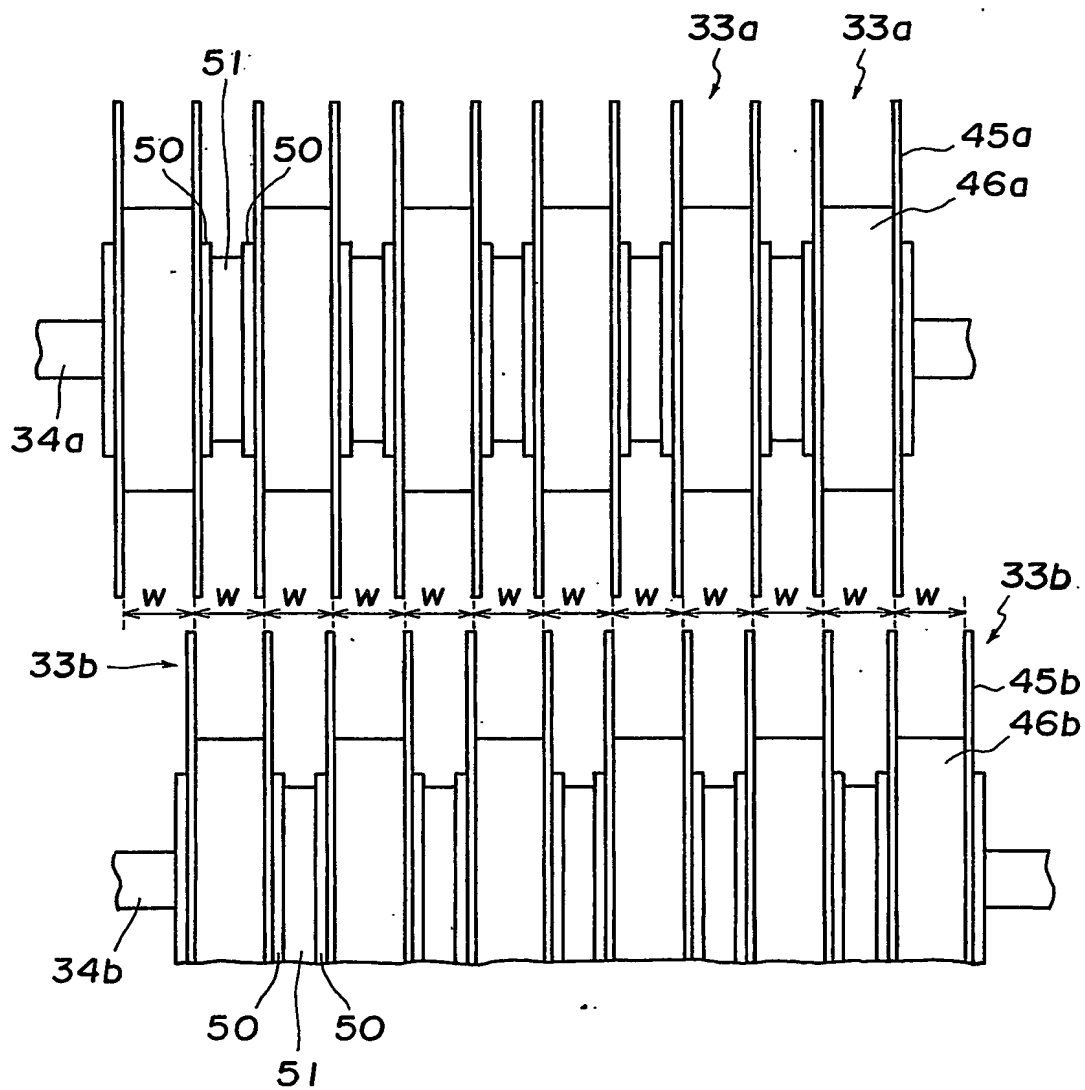


FIG. 10

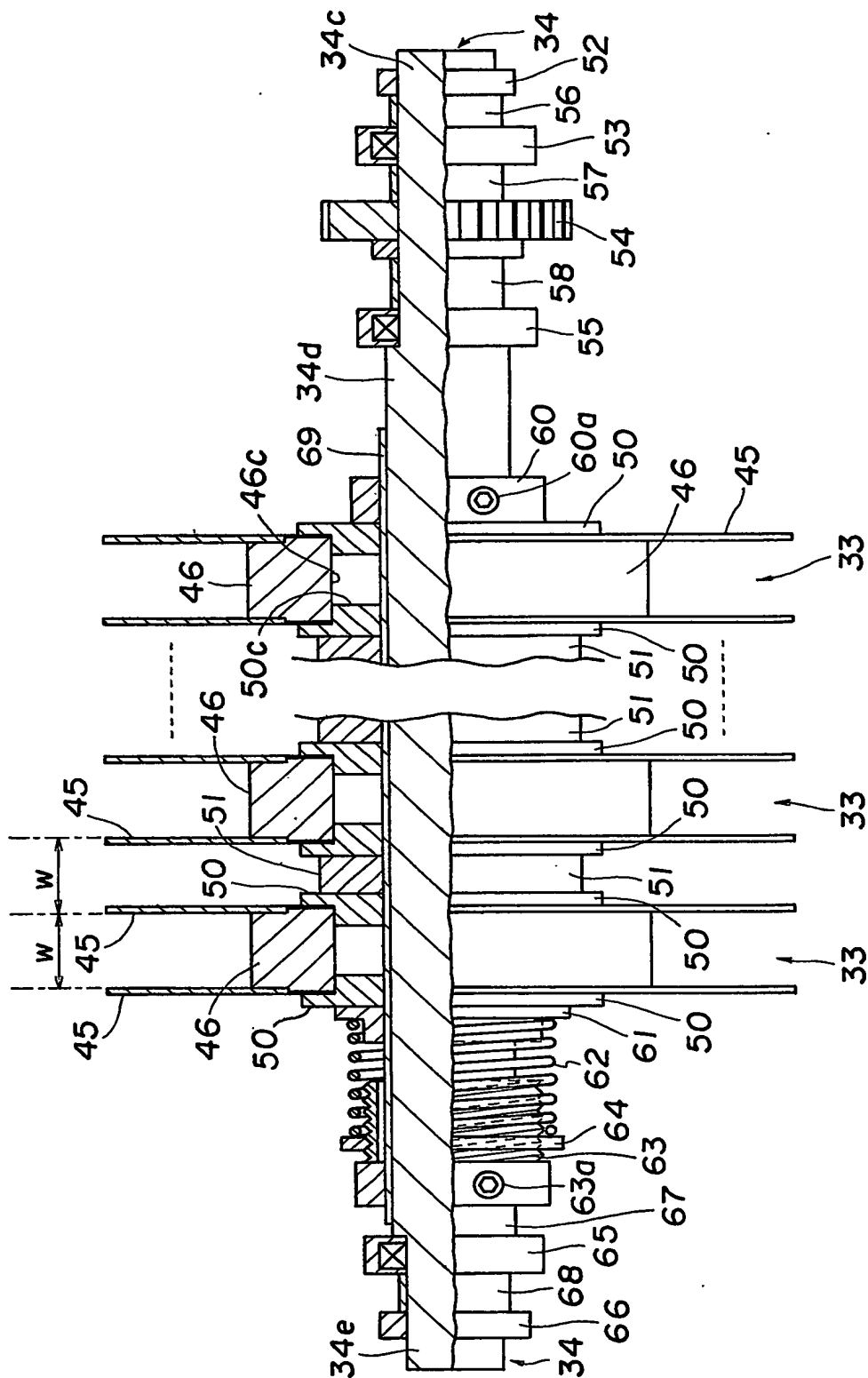


FIG. 11

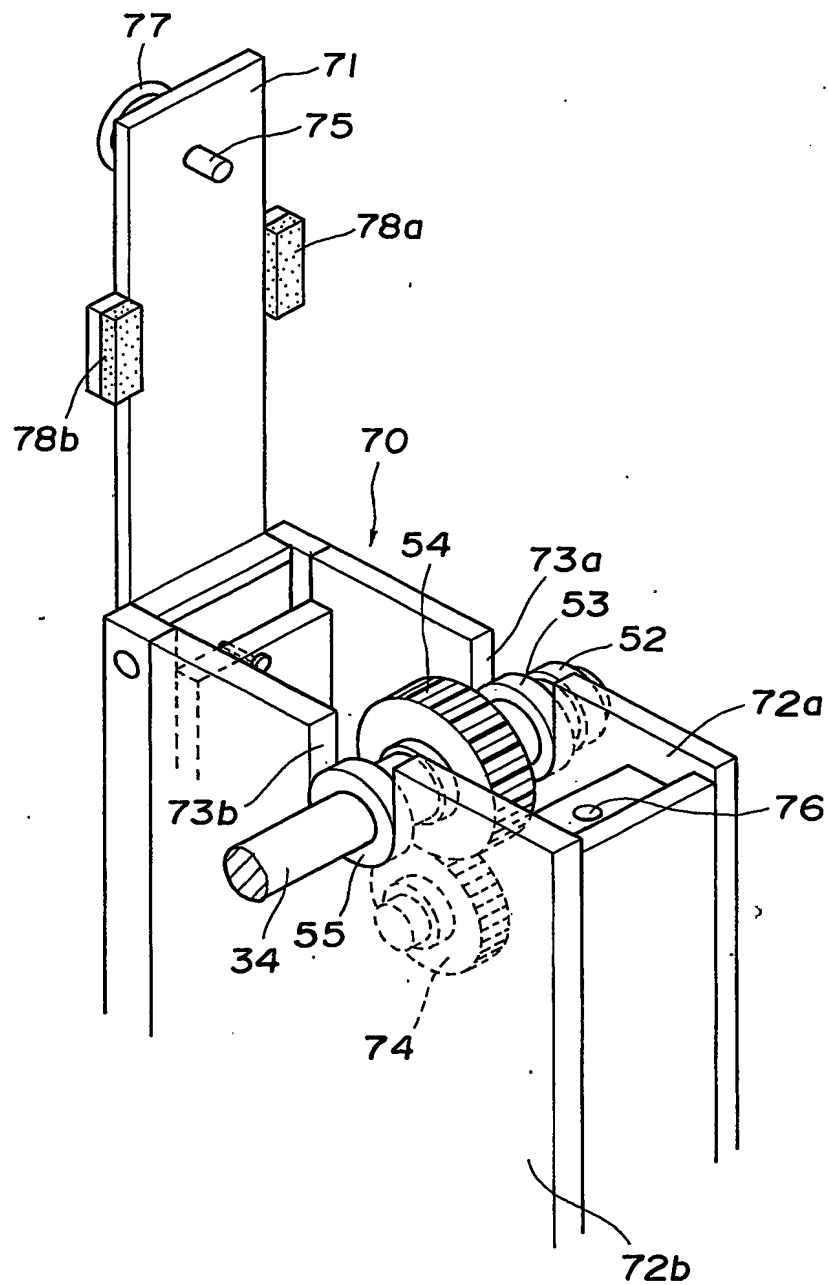


FIG. 12

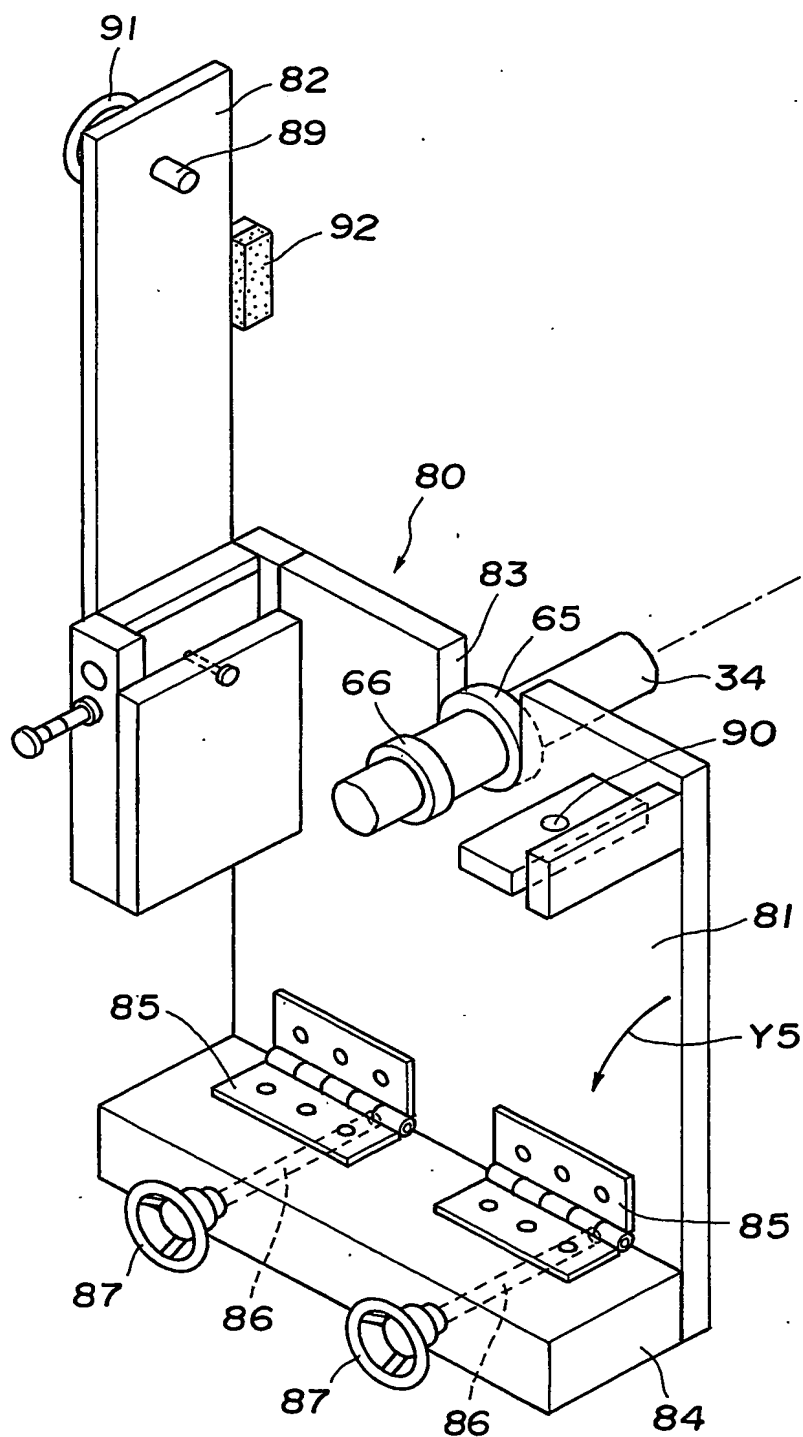


FIG. 13

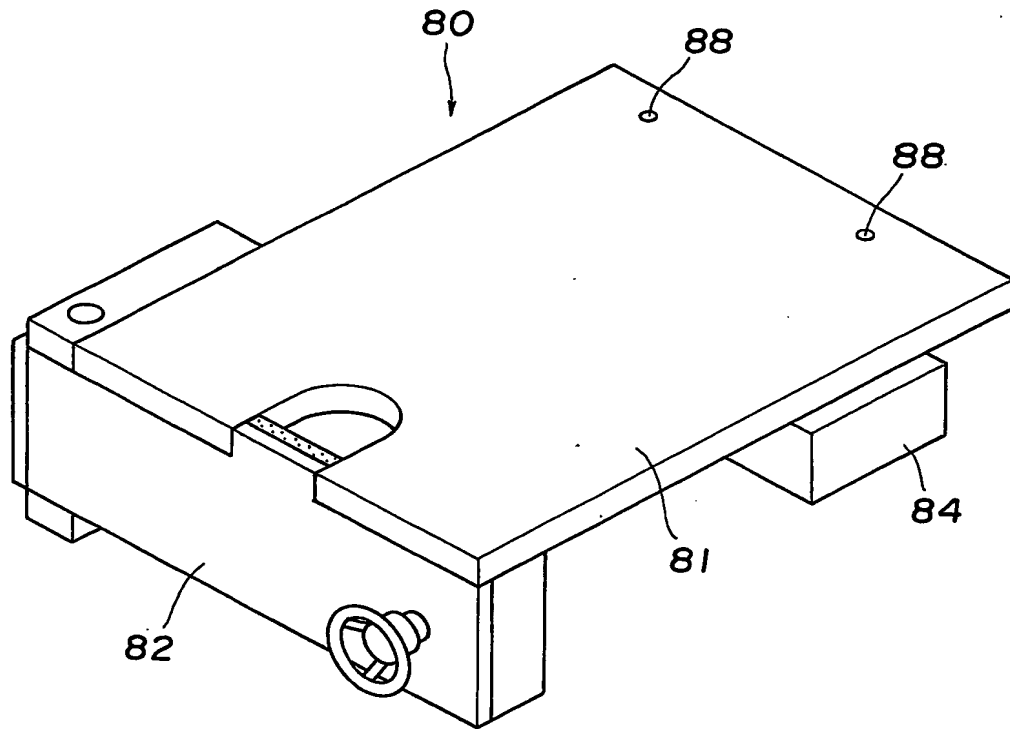


FIG. 14

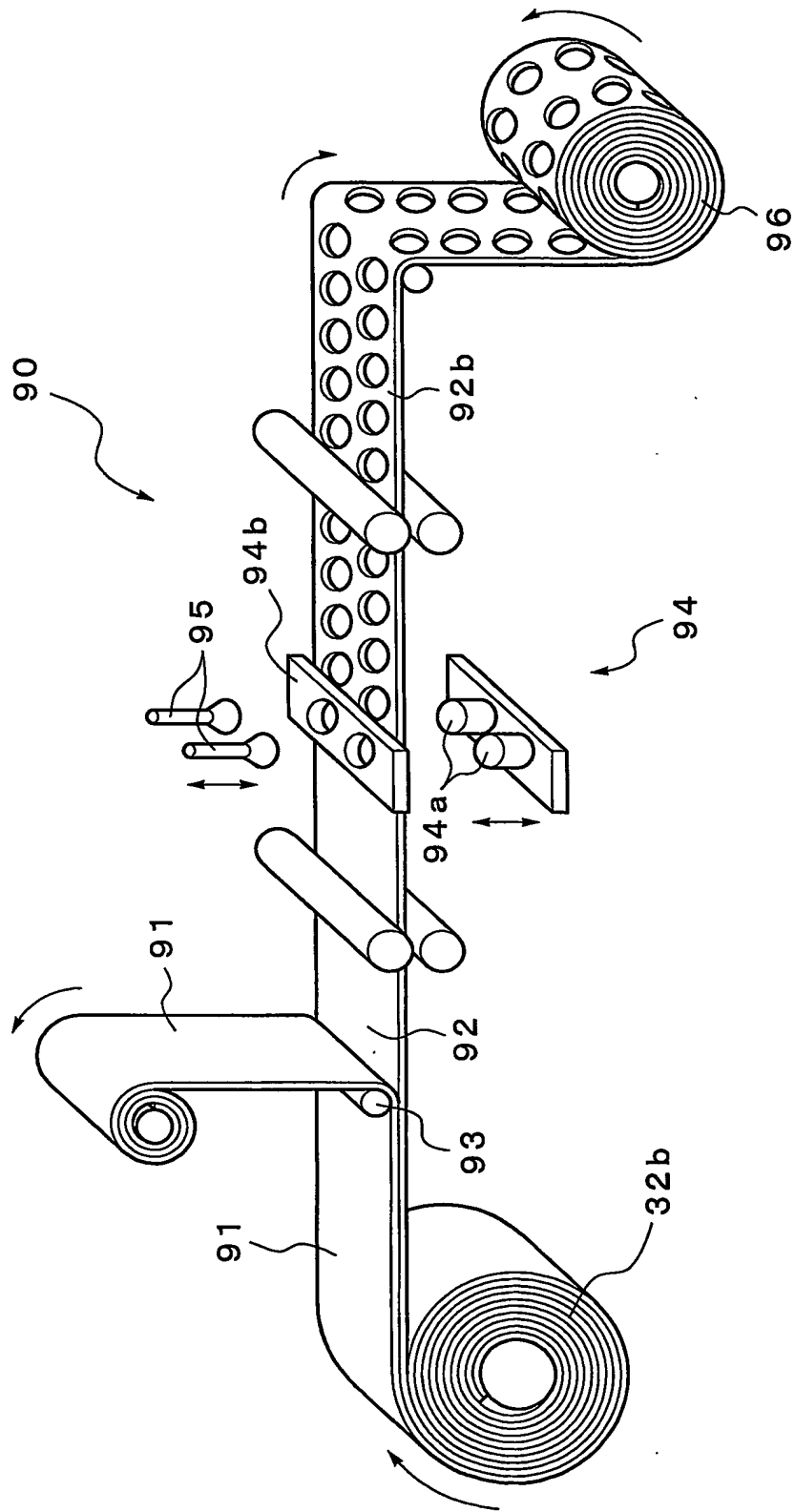


FIG. 15

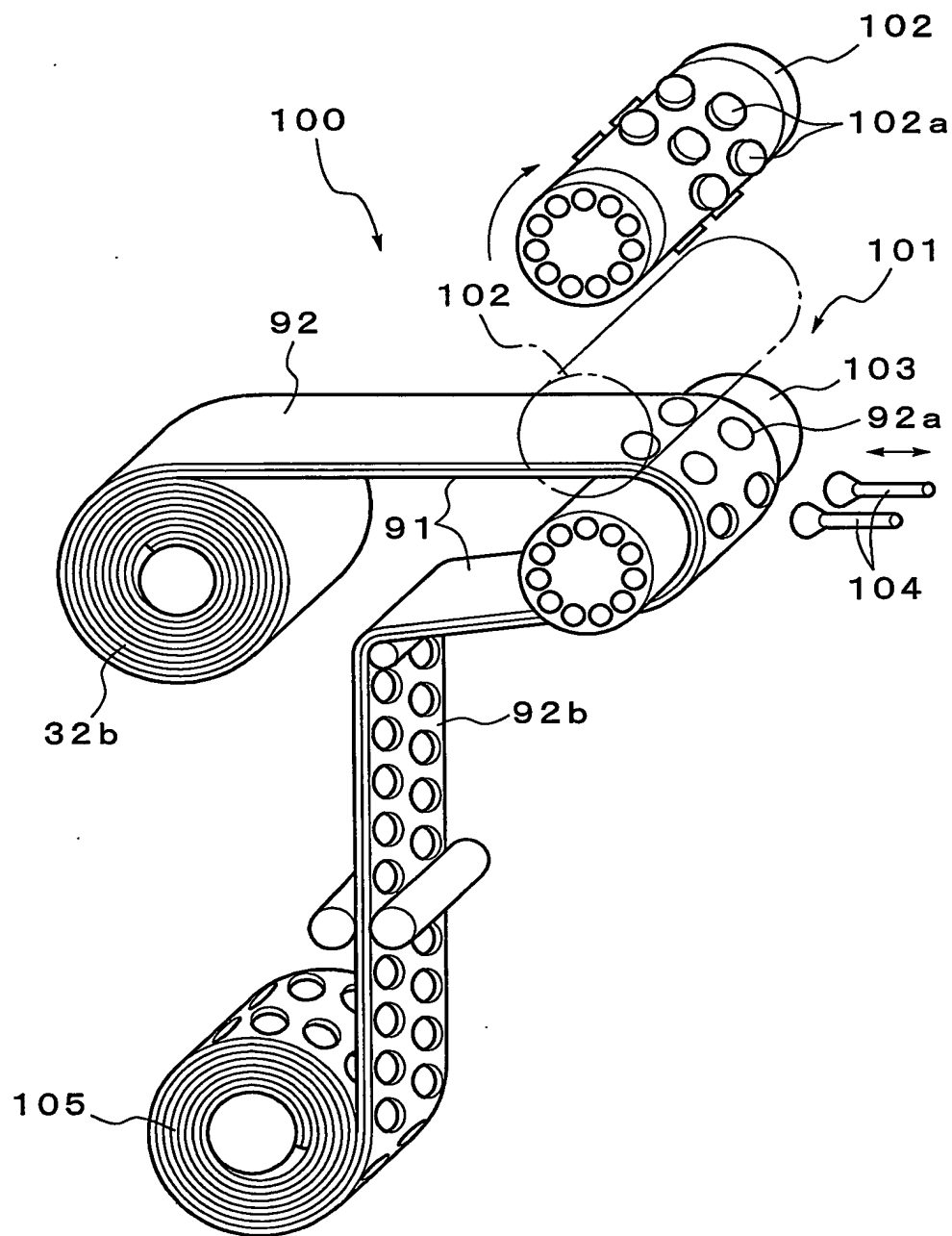


FIG. 16

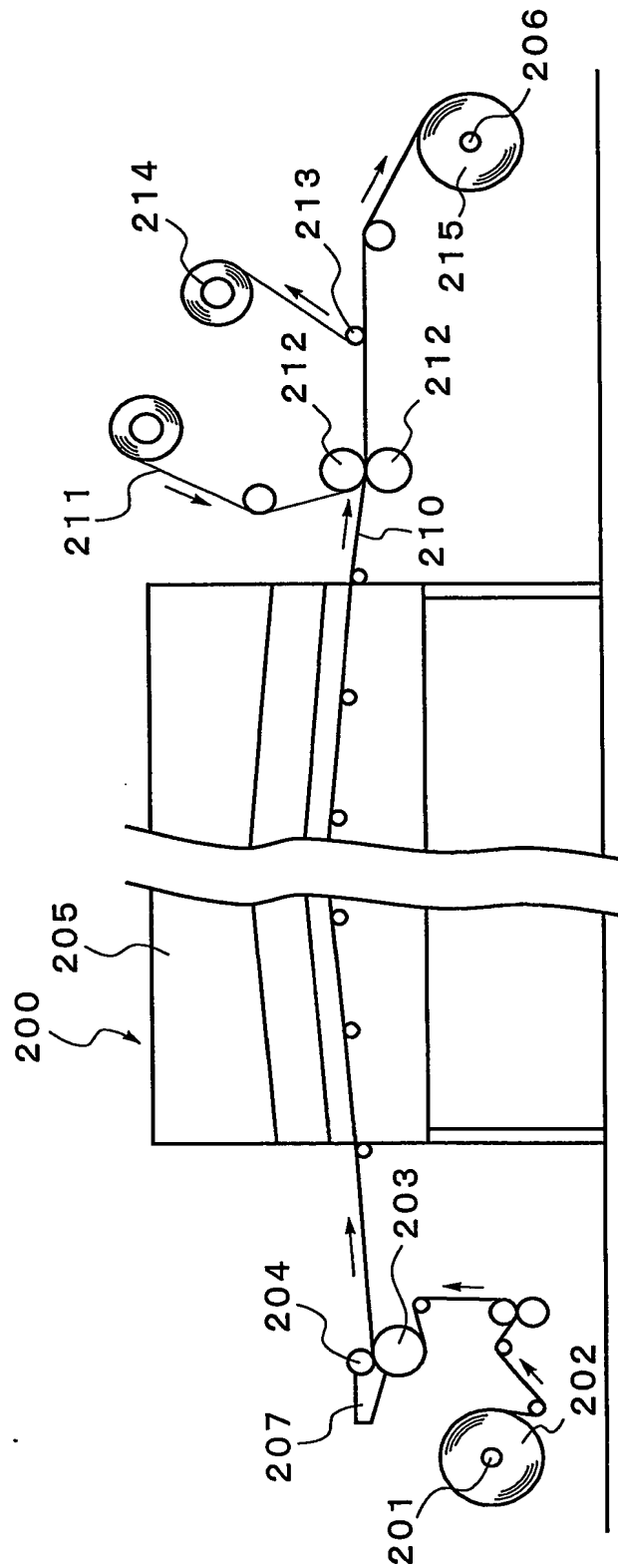


FIG. 17(A)

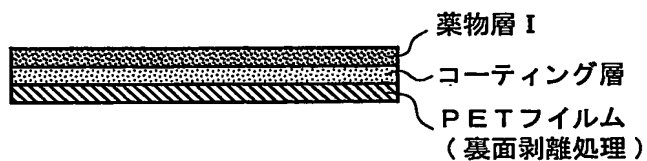


FIG. 17(B)

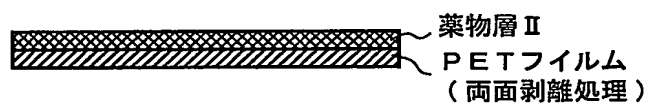


FIG. 17(C)

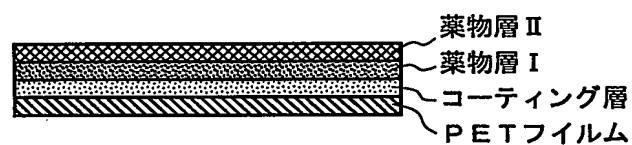


FIG. 17(D)

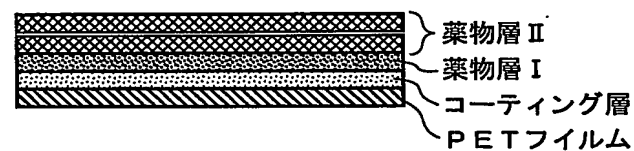


FIG. 17(E)

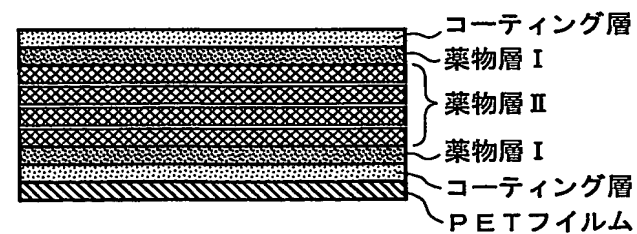
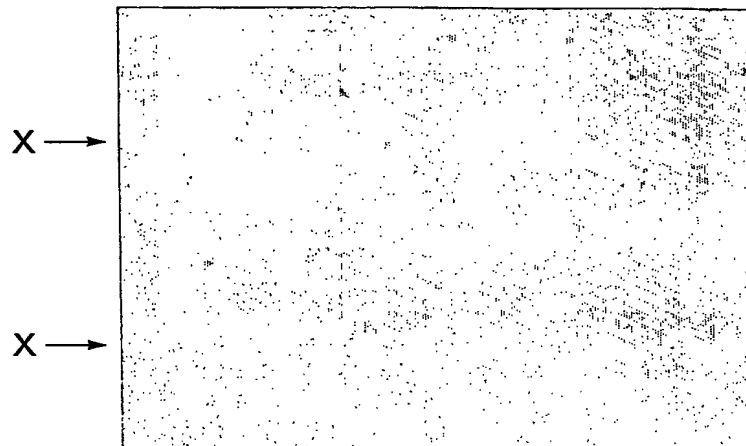
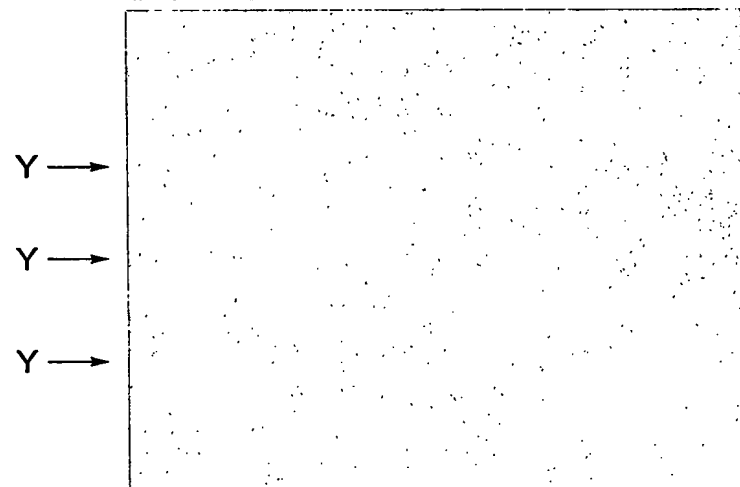


FIG. 18

本発明法



積層塗布法



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15338

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61J3/00, A61K9/20, A23P1/10, B29D31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61J3/00, A61K9/20, A23P1/10, B26D1/24, B41M5/00, C08J5/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-288074 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 October, 2001 (16.10.01), Full text; all drawings (Family: none)	1-24
Y	JP 9-235220 A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 09 September, 1997 (09.09.97), Full text; all drawings & EP 781546 A1 & US 5914118 A1	1-24
Y	JP 2002-234070 A (Idemitsu Unitech Co., Ltd.), 20 August, 2002 (20.08.02), Full text; all drawings & WO 02/64350 A1	1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 March, 2004 (02.03.04)

Date of mailing of the international search report  
23 March, 2004 (23.03.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15338

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-176751 A (Murata Mfg. Co., Ltd.), 29 June, 2001 (29.06.01), Full text; all drawings (Family: none)	1-24
Y	JP 2001-130142 A (Konica Corp.), 15 May, 2001 (15.05.01), Full text; all drawings (Family: none)	1-24
Y	JP 2001-341397 A (Konica Corp.), 11 December, 2001 (11.12.01), Full text; all drawings (Family: none)	17-24
Y	JP 64-27897 A (Taketo ITO), 30 January, 1989 (30.01.89), Full text; all drawings (Family: none)	17-24
Y	JP 3041977 U (Kabushiki Kaisha Mashintekkus), 03 October, 1997 (03.10.97), Full text; all drawings (Family: none)	17-24

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61J 3/00, A61K 9/20, A23P1/10, B29D31/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61J 3/00, A61K 9/20, A23P1/10, B26D1/24, B41M5/00, C08J5/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P 2001-288074 A (大鵬薬品工業株式会社) 2001. 10. 16, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-24
Y	J P 9-235220 A (株式会社三和化学研究所) 1997. 09. 09, 全文, 全図 & EP 781546 A 1 & US 5914118 A1	1-24
Y	J P 2002-234070 A (出光ユニテック株式会社) 2002. 08. 20, 全文, 全図 & WO 02/64350 A1	1-24

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 03. 2004

国際調査報告の発送日

23. 3. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田中 玲子

3E

9242

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-176751 A (株式会社村田製作所) 2001. 06. 29, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-24
Y	JP 2001-130142 A (コニカ株式会社) 2001. 05. 15, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-24
Y	JP 2001-341397 A (コニカ株式会社) 2001. 12. 11, 全文, 全図 (ファミリーなし)	17-24
Y	JP 64-27897 A (伊藤 武人) 1989. 01. 30, 全文, 全図 (ファミリーなし)	17-24
Y	JP 3041977 U (株式会社マシンテックス) 1997. 10. 03, 全文, 全図 (ファミリーなし)	17-24